



UNIVERSIDAD DE SEVILLA



FACULTAD DE FARMACIA

APLICACIONES DE LA BIOTECNOLOGÍA EN LA SALUD Y ALIMENTACIÓN



Manuel Pérez Domínguez



UNIVERSIDAD DE SEVILLA



FACULTAD DE FARMACIA

TRABAJO FIN DE GRADO

GRADO EN FARMACIA

APLICACIONES DE LA BIOTECNOLOGÍA EN LA SALUD Y ALIMENTACIÓN

Revisión Bibliográfica

Alumno: Manuel Pérez Domínguez

Tutor: Ignacio Rodríguez Llorente

Facultad de Farmacia, Sevilla

04 de Julio de 2017

RESUMEN

La biotecnología es una ciencia que, pese a sus modernos conceptos y últimos descubrimientos, es muy antigua, ya que ha ido de la mano del hombre desde hace cientos de años. Comenzando por el vino o la cerveza hasta ser aplicada en agroalimentación con el nacimiento de nuevas plantas, derivadas de las que han sido consumidas durante siglos, pero con modificaciones que mejoran sus propiedades y características. La biotecnología ha conseguido modificar organismos de diferentes maneras y para diferentes objetivos. Una de sus aplicaciones ha sido, en el ámbito de la salud, la modificación de vegetales con el fin de que sean más beneficiosas para la salud pública. Por ejemplo, conseguir soja transgénica con mayor contenido en isoflavonas, beneficiosas para las mujeres con problemas hormonales o el “Golden rice”, el arroz con vitamina A que se encarga de evitar problemas de ceguera y otras complicaciones a miles de niños con déficit de esta vitamina. Esta ciencia no discrimina ningún organismo, pues puede ser aplicada en miles de ellos, aquí se mostrarán solo algunos ejemplos, pero no refleja todo lo que esta ciencia es capaz de hacer. Hoy día la Biotecnología está en auge, y seguirá produciendo alimentos con el fin de mejorar la salud humana y facilitar su recuperación si esta lo necesitara. Poco a poco estos alimentos transgénicos se han ido haciendo hueco en nuestra vida diaria, pues cada vez son más los consumidores de este tipo de alimentos, hasta el punto de ser más cultivado que su original, como es el caso del maíz transgénico Bt.

PALABRAS CLAVE: Agroalimentación, Cultivos transgénicos, Golden rice, Maíz Bt, Maíz Th, Poligalacturonasa, Soja transgénica.

ÍNDICE

1. INTRODUCCIÓN	1
1.1. ¿QUÉ ES LA BIOTECNOLOGÍA?	1
1.2. BIOTECNOLOGÍA APLICADA A LOS ALIMENTOS.	1
1.3. INGENIERIA GENETICA.....	2
1.4. DESARROLLO DE NUEVOS PRODUCTOS AGRÍCOLAS MEDIANTE LA BIOTECNOLOGÍA.....	3
1.5. BIOTECNOLOGÍA EN LA INDUSTRIA AGROALIMENTARIA.....	5
1.6. CONTROL DE LA SEGURIDAD ALIMENTARIA	5
1.7. INGENIERÍA GENÉTICA NATURAL MEDIADA POR AGROBACTERIUM.	7
1.8. PRIMERAS PLANTAS TRANSGENICAS.....	8
1.9. LEGISLACIÓN EN BIOTECNOLOGÍA.	9
2. METODOLOGÍA.....	10
3. RESULTADOS Y DISCUSIÓN	11
3.1. MODIFICACION GENETICA DE PLANTAS DE SOJA.....	11
3.1.1. ORIGEN DE LAS ISOFLAVONAS	12
3.1.2. PRINCIPALES FUENTES DE ISOFLAVONAS.....	12
3.1.3. CARACTERÍSTICAS QUÍMICAS DE LAS ISOFLAVONAS	13
3.1.4. METABOLISMO DE LAS ISOFLAVONAS EN EL ORGANISMO HUMANO.....	14
3.1.5. ACCIONES BIOLÓGICAS.....	14
3.1.6. EFECTOS CLÍNICOS.....	15
3.1.7. INFLUENCIA DEL PROCESAMIENTO INDUSTRIAL SOBRE EL CONTENIDO Y COMPOSICIÓN DE LAS ISOFLAVONAS	17
3.1.8. ESTUDIOS QUE AVALAN LOS RESULTADOS.	17
3.2. MODIFICACIÓN GENÉTICA DE LA PLANTA DEL MAÍZ	18
3.2.1. MAIZ MODIFICADO GENETICAMENTE.....	19
3.3. BIOTECNOLOGÍA APLICADA A LÍPIDOS	23
3.3.1. LÍPIDOS	23
3.3.2. BENEFICIOS DE LA MANIPULACIÓN DE LÍPIDOS	23
3.3.3. ÁCIDOS GRASOS	23
3.3.4. HIDROGENACIÓN	24
3.3.5. ÁCIDOS GRASOS TRANS.....	24
3.3.6. ÁCIDO γ -LINOLÉNICO (GLA).....	25
3.3.7. Δ^9 DESATURASA.....	25
3.3.8. PLANTAS TRANSGÉNICAS COMO FUENTE SUSTENTABLE Y TERRESTRE DE ACEITES DE PESCA	25

3.4. VEGETALES MODIFICADOS CON CARACTERÍSTICAS MEJORADAS.....	28
3.4.1. MODIFICACIÓN GENÉTICA DE LA PATATA.....	28
3.4.2. MODIFICACIÓN GENÉTICA DE LA POLIGALACTURONASA DEL TOMATE	31
3.4.3. ARROZ DORADO (GOLDEN RICE)	34
4. CONCLUSIONES	36
5. BIBLIOGRAFÍA.....	37

1. INTRODUCCIÓN

1.1. ¿QUÉ ES LA BIOTECNOLOGÍA?

La biotecnología es la integración de las ciencias naturales y la ingeniería para conseguir la aplicación de organismos, células y análogos moleculares en la generación de productos y servicios. Ha generado y continúa generando grandes beneficios para la humanidad, representando un sector de enorme potencial en investigación y desarrollo. La biotecnología debe entenderse como un área de conocimiento que utiliza las herramientas desarrolladas en biología molecular para aplicaciones concretas en campos muy diversos como salud, alimentación humana, agricultura y medio ambiente. Como ejemplo de aplicación se puede nombrar a la insulina humana, producida en bacterias como *Escherichia coli* y levaduras, con utilización en el tratamiento la diabetes (Pérez Mellado, 2000).

1.2. BIOTECNOLOGÍA APLICADA A LOS ALIMENTOS.

Hay alimentos que consumimos sin que sufran ningún proceso que no sea la elaboración culinaria, pero hay otros alimentos que necesitan una transformación microbiana, a partir de su materia prima, vegetal o animal, para llegar al producto final. Hablamos, entre otros, de los alimentos fermentados, tales como yogures, cerveza, vino o el pan, donde a partir de la leche (origen animal) las bacterias producen un derivado lácteo, o bien una levadura transforma la harina de trigo (derivado vegetal) en otro alimento. De esta forma vemos como hay multitud de alimentos cotidianos y consumidos de forma diaria que sufren procesos biotecnológicos por organismos vivos (Mateo, 1993). Como muchos de estos aspectos ya se han estudiado ampliamente en asignaturas como Ampliación de Microbiología, se ha enfocado esta revisión bibliográfica en el empleo de la que se podría llamar “biotecnología moderna”, principalmente en la modificación genética.

Además de utilizarse para producir alimentos, la biotecnología se está empleando para modificar esos mismos alimentos, con el fin de mejorar sus características organolépticas y nutricionales. Un ejemplo sería la utilización de *Saccharomyces* modificados genéticamente para elaborar cervezas “light”, con bajo contenido en dextrinas (Navarro y Serrano, 2009).

1.3. INGENIERIA GENETICA

La ingeniería genética consiste en introducir información genética nueva en un organismo para dotarlo de capacidades que antes no tenía. La ingeniería genética consta de 4 operaciones básicas: obtención del gen de interés, introducción del mismo en el organismo elegido, inducirlo para que elabore la proteína correspondiente y finalmente recoger el producto producido.

Una desventaja es que un ADN consta de miles de genes que no se pueden distinguir, por lo que es un inconveniente a la hora de poder obtener el gen de interés. Para ello se suele partir del producto de interés, ver de qué ARNm procede y conocer el fragmento de ADN de interés. Luego hay que seleccionar aquellas células en las que dicho gen (o fragmento de ARNm) se exprese en mayor cantidad y convertir esa información en forma de ARNm a ADN. Esto se puede conseguir gracias a las transcriptasas inversas que podemos encontrar en los retrovirus. Posteriormente hay que usar una ADN-polimerasa que forme, a partir de la hebra de ADN, una doble hélice. A este fragmento de doble hélice lo llamamos ADN complementario o ADNc (Figura 1).

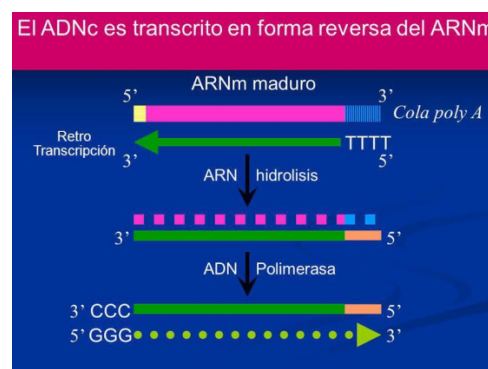


Figura 1. Esquema obtención ADNc <http://slideplayer.es/slide/119783/>

Una vez conseguido el ADNc, hay que introducirlo en el plásmido. Las enzimas encargadas de introducir el ADNc en dicho plásmido son las enzimas de restricción, capaces de reconocer secuencias específicas de ADNc y cortarlo con un desfase de 4 bases, formando extremos cohesivos que pueden unirse al plásmido. El trabajo posterior de una enzima ligasa asegura dicha unión y hace que la nueva molécula sea estable (Herráez, 2012).

El plásmido con el gen de interés acoplado hay que introducirlo en la bacteria que nos interese, una vez dentro el plásmido se reproducirá, y con él, el ADNc. Cuando la bacteria se divida, también lo hará el ADN, el plásmido, y a su vez el gen de interés. Hay que tener en cuenta que, a la hora de introducir genes eucariotas en organismos procariotas, el control génico en procariotas

es muy diferente del de eucariotas, ya que un gen eucariota incluye tanto intrones (secuencia no codificante) como exones (secuencias codificantes) en su ARNm, siendo las no codificantes no entendidas por las células procariotas, transcribiéndolas de manera errónea para conseguir la proteína adecuada. Para ello, el ARNm que se debe usar es el ARNm maduro, sin intrones.

Finalmente, para conseguir el producto, depende primero de si la bacteria expulsa dicho producto al exterior o bien es necesario lisarla para obtener el producto que ha almacenado en su interior. Depende del tipo de microorganismo que sea (Herráez, 2012).

Una utilidad de la biotecnología con este sistema es el uso de enzimas en lugares y para propósitos diferentes, pero muchas enzimas tienen el inconveniente de desnaturalizarse en condiciones relativamente duras. Para ello, la ingeniería genética permite modificarlas para lograr versiones más resistentes y adecuadas a las condiciones químicas, térmicas. De pH...etc. (Herráez, 2012).

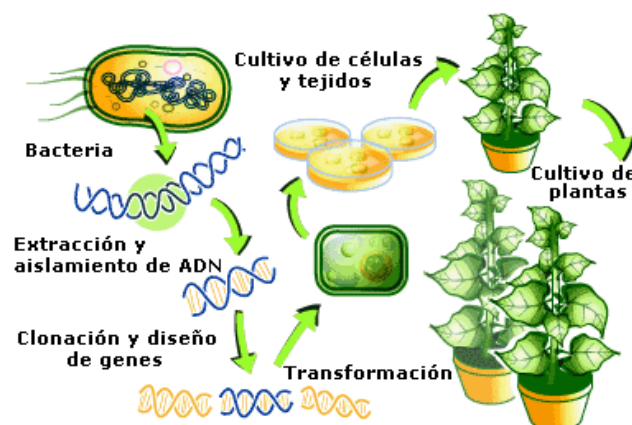


Figura 2. Esquema de obtención de cultivos transgénicos

<http://4.bp.blogspot.com>

Más concretamente, por el objetivo de esta revisión, todo el proceso anteriormente explicado se puede aplicar al cultivo de plantas, hablamos de ingeniería genética vegetal (Figura 2). Los primeros pasos son similares a los descritos anteriormente, con el uso de plásmidos y genes de interés de dos especies vegetales diferentes, con la diferencia de que, en las plantas, se formará una especie vegetal transgénica a partir de una nueva célula vegetal transformada (Poehlman y Sleper, 2003).

1.4. DESARROLLO DE NUEVOS PRODUCTOS AGRÍCOLAS MEDIANTE LA BIOTECNOLOGÍA

La biotecnología también es empleada para aumentar la productividad de los cultivos mediante la reducción de costes de producción logrados por, por ejemplo, la disminución de necesidad de

plaguicidas. Puede crear variedades de mayor rendimiento o bien variedades que crezcan en ambientes diversos o lograr plantas más nutritivas (Mateo, 1993).

Dentro de las variedades transgénicas que existen, las más importantes son el algodón, la soja, el maíz y la colza, algunos de los cuales se hablará más adelante. Los mayores países productores son Argentina, Australia, Canadá, China, México, Francia, EE.UU., España y África del Sur. Además, se afirma que los beneficiarios son tanto los granjeros y empresas agrícolas como los consumidores, ya que se abarata la producción, dando lugar a una agricultura más sostenible y con alimentos más seguros en la sociedad. No hay que olvidar que esta ciencia sigue avanzando y cada año se obtienen nuevas técnicas y se emplean en mayor número de especies (Mateo, 1993), por ejemplo, el uso de plátanos y maíz como “mini-fábricas” para producir vacunas y plásticos biodegradables.

Los posteriores avances de la biotecnología tendrán cultivos con una calidad nutritiva muy superior, ofreciendo beneficios nutricionales a personas con malnutrición y desórdenes alimenticios.

La biotecnología aplicada a la agricultura tiene riesgos y beneficios que en habrá que evaluar. Entre los riesgos cabe destacar los efectos en la salud humana y los riesgos ambientales. Los efectos de los alimentos modificados genéticamente en la salud humana dependen del contenido del alimento en sí, que puede ser muy beneficioso o a veces dañino para la salud humana. Por ejemplo, un alimento modificado genéticamente con alto contenido en hierro digerible puede tener un efecto positivo en la salud humana si es consumido por una persona deficitaria (Mateo, 1993). En cambio, la transferencia de genes de una especie a otra también puede conllevar la transferencia de riesgos de alergias. Estos riesgos deben ser evaluados e identificados antes de su comercialización. De modo que necesitaran de etiquetas y otros sistemas para informar al consumidor.

Entre los riesgos ambientales encontramos riesgos ecológicos como el incremento de la maleza, se debe a la polinización cruzada, donde el polen de los cultivos de plantas modificadas se difunde a los cultivos no modificados en campos próximos. Esto hace que se dispersen ciertas características como la resistencia a herbicidas de plantas modificadas a aquellas que no lo son, convirtiéndose en maleza. Este riesgo debe evaluarse controlando el ambiente particular y bajo qué condiciones deben cultivarse las plantas transgénicas (Mateo, 1993).

Muchos también son beneficios, incluyendo entre otros el aumento en la resistencia a las enfermedades, la reducción del uso de pesticidas, la obtención de alimentos más nutritivos,

mayor tolerancia a los herbicidas, obtención de cultivos de crecimiento más rápido y mejoras organolépticas.

Además, cabe destacar los beneficios en un futuro cercano, que incluyen la reducción de los niveles de toxinas naturales, como alérgenos, en plantas, la aparición de métodos más simples y rápidos para detectar a los patógenos, toxinas y contaminantes y reducir el riesgo de enfermedades contraídas por alimentos e intoxicaciones o la prolongación de la frescura (Mateo, 1993). También, al aumentar la capacidad de los cultivos para resistir los factores ambientales, los agricultores podrán cultivar en zonas del mundo que antes no eran aptas para estas actividades, proporcionando, además de alimentos adicionales, fuentes de trabajo y mayor productividad que mejoraría la economía de la nación, sin contar con la disminución del uso de fertilizantes que se desaprovechan y que dañan al medio ambiente ya que plantas como el maíz pueden mejorarse para extraer el N del suelo y reducir la necesidad de fertilizantes (Mateo, 1993).

1.5. BIOTECNOLOGÍA EN LA INDUSTRIA AGROALIMENTARIA

Hay varios campos en la biotecnología que han crecido de forma significativa estos últimos años, como el desarrollo de productos de diagnóstico y veterinarios, como vacunas, destinadas al control y vigilancia de enfermedades animales como zoonosis y en seguridad alimentaria. Otro campo a destacar es el de la detección precoz de la salmonella, patógeno relacionado con intoxicaciones alimentarias en la UE. Como ya se ha dicho, es necesario evaluar las ventajas e inconvenientes del uso de los organismos modificados genéticamente en todos los sectores, tanto sus efectos en el medio ambiente y la salud, como su aceptación por parte del consumidor. Esto se evalúa aplicando un análisis de riesgos individuales y de medidas de gestión de riesgos para prevenir contaminaciones tanto a nivel alimentario como a la hora de producir productos farmacéuticos. Gracias a esto, las aplicaciones biotecnológicas en agroalimentación han mejorado la eficiencia de la producción y la seguridad de los alimentos y siguen naciendo nuevos objetivos de control, como el uso de animales clonados. Por ejemplo, pollos modificados genéticamente para la producción de sustancias farmacéuticas en sus huevos.

1.6. CONTROL DE LA SEGURIDAD ALIMENTARIA

Existen problemas en la seguridad alimentaria aún sin resolver, la desnutrición afecta a 2.000 millones de personas. Existe un claro problema en la distribución de alimentos. La forma más efectiva para luchar contra el hambre en el mundo es incrementar la producción agrícola en los

países necesitados. Sirva como ejemplo el caso de la vitamina A, cuya carencia es la responsable de problemas de ceguera que afecta a 500.000 niños al año en países en desarrollo y cuya dieta se basa en casi exclusivamente en el arroz. La biotecnología ha conseguido producir arroz que acumule provitamina A en el grano (Leyva y Paz-Ares, 2008).

Existe un sistema que asegura la inocuidad de los alimentos ya que cada eslabón de la cadena de producción de los alimentos, desde la producción primaria hasta la venta al consumidor final, influye en la seguridad alimentaria, apareciendo el concepto de trazabilidad, es decir, la posibilidad de identificar el origen de un alimento y poder controlarlo durante toda su vida útil. Es una herramienta que establece la seguridad alimentaria, ayuda a evitar fraudes y a sostiene la confianza del consumidor en la seguridad de los productos alimenticios. La biotecnología es capaz de aportar soluciones tanto para el control de la seguridad alimentaria como para garantizar la seguridad de los productos alimenticios (Mateo, 1993).

Las técnicas biotecnológicas para la detección de agentes nocivos (microorganismos patógenos, toxinas, alérgenos...etc.) en los alimentos pueden emplearse individualmente o en combinación con técnicas analíticas. Los sistemas biotecnológicos de detección se basan en técnicas inmuno-químicas como, ELISA O IFI y genéticas, como PCR, entre otras.

Con el fin que los consumidores puedan tomar decisiones razonadas acerca de los productos alimenticios que adquieren y recuperen la confianza perdida por causa de las crisis alimentarias, es imprescindible que en el etiquetado de los alimentos aparezca una información lo más veraz posible y completa acerca de su composición y forma de obtención, transmitiéndole a los clientes la información relativa al empleo de organismos modificados genéticamente en sus productos (Mateo, 1993).

La biotecnología ofrece un número importante de recursos a la industria alimentaria, desde la producción de materias primas y su transformación, hasta el control de la seguridad alimentaria. Aunque el empleo de la biotecnología moderna en el ámbito de la salud es valorado positivamente por la mayoría de la población, los consumidores son reacios a consumir alimentos modificados genéticamente. Esta reacción se basa en la existencia de posibles peligros a largo plazo para la salud de los consumidores y para el medio ambiente. La legislación europea garantiza el derecho de los consumidores a escoger libremente, mediante el correcto etiquetado y la seguridad de los productos alimentarios, si desean o no adquirir alimentos modificados genéticamente (Mateo, 1993).

1.7. INGENIERÍA GENÉTICA NATURAL MEDIADA POR AGROBACTERIUM.

Agrobacterium tumefaciens es un patógeno de plantas y tienen la capacidad de integrar establemente parte de su material genético dentro del genoma de su hospedador (Tzfira y Citovsky, 2000). Este microorganismo tiene la capacidad de transferir ADN entre reinos diferentes. Esta tecnología parte del hallazgo de un pequeño fragmento de ADN de la bacteria cuando aislaron ADN de tumores o agallas de la corona en tabaco, infecciones producidas por la bacteria (Chilton et al, 1977). El impacto de este hallazgo ha tenido grandes aplicaciones en diversos campos de la biología vegetal, agricultura y biotecnología.

Durante el proceso de infección *A. tumefaciens* introduce en la célula vegetal una parte de su ADN (ADN de transferencia), el cual es integrado dentro del genoma de la planta. Los genes del ADN-T son expresados en su hospedador e inducen la formación de tumores y la síntesis de unos derivados de aminoácidos (opinas) los cuales son aprovechados por la bacteria. Esto permitió el diseño de vectores para la transformación genética de plantas mediante el uso de especies de *Agrobacterium* sp., ya que sólo las secuencias del ADN-T de la bacteria son requeridas para que la transferencia se lleve a cabo (Garfinkel et al, 1981; Zambryski et al, 1983).

El mecanismo de transferencia del ADN-T a la célula vegetal está determinado por la interacción molecular entre la bacteria y la planta, especialmente por el intercambio de señales de tipo proteico (Zhu et al, 2003).

Hay descritos siete eventos fundamentales para la interacción *A. tumefaciens*-planta (Figura 3):

1. Reconocimiento y adherencia; microorganismo-célula vegetal.
2. Identificación de señales de la planta.
3. Activación de genes *vir*: genes que codifican proteínas *vir* con función en exportación, importación e integración del ADN del microorganismo.
4. Generación del ADN-T.
5. Exportación del ADN-T hacia la planta.
6. Importación del ADN-T dentro del núcleo de la planta.
7. Integración del ADN-T dentro del genoma del hospedador (Tzfira y Citovsky, 2000).

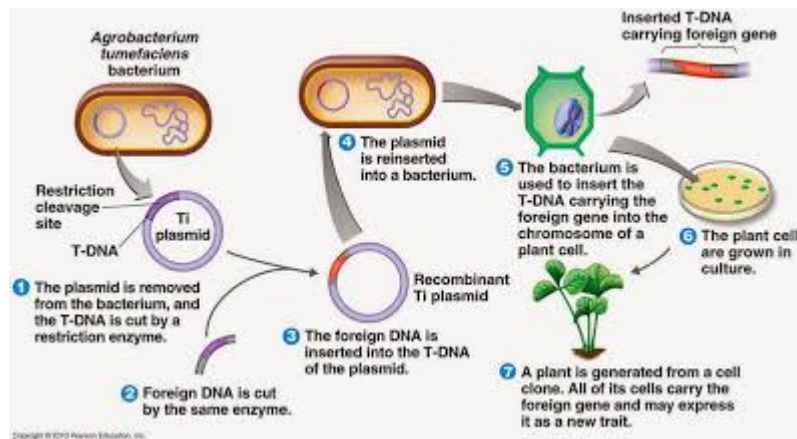


Figura 3. Esquema de introducción de genes de *Agrobacterium* en plantas

<http://apuntesbiotecnologiageneral.blogspot.com.es/2015/05/ingenieria-genetica-transformacion-de.html>

1.8. PRIMERAS PLANTAS TRANSGENICAS

Las primeras plantas transgénicas se desarrollaron hace más de 30 años con rasgos como la tolerancia a las resistencias a los herbicidas ya los insectos (Bevan et al, 1983, Fraley et al, 1983, Herrera-Estrella et al, 1983, Murai et al. 1983) En 1998, se comercializaron con éxito cultivos transgénicos de papaya 'Rainbow' y 'SunUp' resistentes al virus de la mancha anular de papaya (PRSV) (Gonsalves et al, 1998). En 1994, la Food and Drug Administration (FDA) aprobó la comercialización del tomate transgénico FlavrSavr con maduración retardada en Estados Unidos. En la actualidad, se cultivan en todo el mundo varias variedades de cultivos transgénicos como el algodón, la soja, el maíz, la patata, la remolacha azucarera, la alfalfa y la canola (Moeller y Wang, 2008). La biotecnología ha aumentado el ritmo de mejora genética de las plantas de cultivo, lo que conduce al rápido desarrollo de cultivos con mayor rendimiento, valor nutricional, mayor tolerancia al estrés y mayor adaptabilidad.

A pesar del considerable valor comercial y el éxito obtenido a través de la tecnología transgénica para complementar la cría de cultivos, siempre se producen ciertas limitaciones técnicas. Muchas plantas de cultivos económicamente importantes o variedades de élite son altamente recalcitrantes para la transformación genética y la regeneración.

Los cultivos transgénicos tienen cierta desaprobación y falta de aceptación por parte de los consumidores debido a los riesgos asociados al medio ambiente ya la inocuidad de los alimentos.

Para satisfacer la demanda de alimentos de la población mundial, la introducción de un solo gen para el desarrollo de un solo rasgo no es suficiente, ya que hay una necesidad de desarrollar cultivos con rasgos complejos (Marra et al, 2010).

1.9. LEGISLACIÓN EN BIOTECNOLOGÍA.

Varios países han establecido legislaciones específicas para la introducción, producción y utilización de cultivos y alimentos modificados genéticamente con el fin de evaluar la seguridad e inocuidad de tales productos (Silva Castro, 2005). Evaluar el riesgo de un OGM se lleva a cabo bajo el procedimiento de análisis conocido como “caso por caso” y “etapa por etapa” empleando, principalmente, el conocimiento científico. Hay estrechas relaciones entre los países que desarrollan OGM debido al comercio internacional y a la migración, por lo que se requieren reglas de bioseguridad específicas, debido a esto se estableció el Protocolo de Cartagena sobre seguridad de la Biotecnología, aprobado en Colombia por ley 740 en mayo de 2002 y en vigor desde septiembre de 2003. Esto asegura la transferencia y el manejo y uso de OGM vivos (producto de la biotecnología moderna) que pueden tener efectos adversos en la biodiversidad, teniendo en cuenta el riesgo para la salud humana, y centrado, específicamente, en movimientos transfronterizos (Silva Castro, 2005).

Cabe destacar que las reglamentaciones en bioseguridad no son estáticas, sino ajustadas paralelamente con el desarrollo y avance de la ciencia y conforme con las experiencias adquiridas (Silva Castro, 2005).

Actualmente cabe destacar la siguiente normativa:

1. En los EE.UU. encontramos las siguientes instituciones regulatorias: la Agencia de Protección del Medio Ambiente (EPA), el servicio de inspección de Sanidad Animal y de Plantas del Departamento de Agricultura de los EE.UU. (USDA Y APHIS) y la Administración de Alimentos y Drogas (FDA). La legislación establece que los productos biotecnológicos no difieren de los productos convencionales y que el marco existente es adecuado para regular productos derivados de la biotecnología moderna (Gupta, 2003).

2. En la Unión Europea, la regulación agrupa los OGM que generen productos que no tengan un amplio historial de utilización segura o que ya sean utilizados convencionalmente en gran número de aplicaciones en la sociedad, es decir, solo comprende los microorganismos con algún potencial

significativo de daño a los bienes jurídicamente tutelados. La legislación europea requiere que se controle el riesgo humano y animal, así como el ambiental. Cada país de la UE tiene la labor de implementar estas directivas a través de la legislación nacional (Varella et al, 1999; Robinson, 2001; ABE, 2004).

3. En la administración General del Estado de España, los preceptos sustantivos contenidos en las Directivas de la Unión Europea sobre organismos modificados genéticamente han sido incorporados a legislación española mediante la Ley 9/2003, de 25 de abril, por la que se establece el régimen jurídico de la utilización confinada, liberación voluntaria y comercialización de organismos modificados genéticamente, (B.O.E. de 26/4/2003). Dicho Reglamento desarrolla los aspectos necesarios para la efectiva aplicación de la Ley: Requisitos y procedimientos para la realización de actividades de utilización confinada, liberación voluntaria y comercialización de organismos modificados genéticamente; normas sobre información, vigilancia y control de estas actividades; responsabilidades; infracciones y sanciones, así como composición y competencias del Consejo Interministerial de Organismos Modificados Genéticamente y de la Comisión Nacional de Bioseguridad.

Los artículos 3 y 4 de la Ley 9/2003, establecen la distribución de competencias entre la Administración General del Estado y las Comunidades Autónomas. Las autorizaciones que corresponden a la Administración General del Estado son otorgadas por el Consejo Interministerial de Organismos Modificados Genéticamente, funcionando en coordinación con la Comisión Nacional de Bioseguridad. La Comisión Nacional de Bioseguridad, según lo dispuesto en la disposición adicional segunda de la Ley 9/2003, es un órgano colegiado de carácter consultivo cuya función es informar sobre las solicitudes de autorización correspondientes a organismos modificados genéticamente. En cuanto a las Comunidades Autónomas, algunas han desarrollado su propia legislación en materia de organismos modificados genéticamente, con el fin de poder desempeñar sus funciones asignadas por el artículo 4 de la Ley 9/2003.

2. METODOLOGÍA

Para lograr el primer objetivo, se ha llevado a cabo una revisión bibliográfica cuya finalidad es resumir los resultados de los estudios existentes en la literatura científica sobre la modificación de alimentos y su aplicación en la salud humana.

El proceso de documentación de esta revisión bibliográfica se ha realizado en varias etapas. En primer lugar, realizamos una búsqueda que nos permitió una primera aproximación al tema objeto de nuestro estudio centrándonos en los trabajos de revisión anteriormente publicados y que nos permitió definir las palabras clave para una segunda búsqueda más específica. Más tarde, se realizó una tercera búsqueda más exhaustiva, para intentar localizar la bibliografía citada en los artículos seleccionados que consideramos de especial interés.

Las búsquedas se realizaron en las siguientes bases de datos: PubMed, Science Direct, Biotech, Agro bio, Monsanto, Abeurope, BNA, Scielo, en la página del Ministerio de Agricultura y Pesca, Alimentación y Medio Ambiente y en la FAO, incluyendo artículos de revistas, libros y obras de consulta. Una vez finalizada la búsqueda bibliográfica e identificados los artículos más relevantes para el tema de la revisión, se procedió a una selección de los mismos para incluirlos en la bibliografía de este trabajo fin de grado.

3. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

3.1. MODIFICACION GENETICA DE PLANTAS DE SOJA.



Figura 4. Semillas de Soja (*Glycine max.* L)



Figura 5. Cultivo de Soja (*Glycine max.* L).

<https://www.elsiglodurango.com.mx/m/i/2015/03/422995.jpeg>

La soja (*Glycine max.* L) es una oleaginosa muy conocida por sus efectos beneficiosos sobre la salud humana, siendo Argentina uno de los países productores de soja más importante (Figuras 4 y 5). Entre los efectos saludables, destacan los efectos anticancerígenos, antioxidantes y cardiovasculares. Los componentes biológico más activos de la soja son los fitoestrógenos y dentro de este grupo, las isoflavonas (Manzur et al. 1998), unos compuestos con similitud estructural con los estrógenos humanos, como el estradiol. La asociación de las mismas con la

disminución de los síntomas pre y post menopáusicos está ampliamente estudiada. Los mecanismos por los cuales estos fitoestrógenos influyen en la producción hormonal, metabólica y acciones biológicas están relacionados con sus propiedades agonistas y antagonistas estrogénicas. La semilla de soja es una fuente rica de isoflavonas, siendo las más importantes encontradas en este cereal la genisteína, diadzeína y gliciteína (Manzur et al. 1998).

3.1.1. ORIGEN DE LAS ISOFLAVONAS

Las isoflavonas fueron sintetizadas químicamente antes de conocerse la estructura de los esteroides de mamíferos, en los años 1920-30. Más tarde, Wieland y Windaus recibieron el premio Nóbel por este descubrimiento. Años más tarde volvieron a tomar importancia estos compuestos encontrados en el trébol y que causaron la infertilidad de miles de ovejas en el oeste de Australia. (Barnes, 2004). Son componentes que podemos encontrar en cualquier tejido de una planta incluyendo hojas, tallos, raíces, flores y semillas. Siendo la semilla y brotes donde se encuentran en mayor abundancia (Manzur et al, 1998).

3.1.2. PRINCIPALES FUENTES DE ISOFLAVONAS

Existen, al menos, 220 especies de vegetales que contienen isoflavonas (Rickardet Thomson, 1997; Manzur et al. 1998) La mayor concentración de isoflavonas en semillas comestibles se encontró en la raíz de *Pueraria lobata*, seguida de la soja, formando la principal fuente de isoflavonas en la dieta. Todas las especies de semillas de soja analizadas fueron las fuentes más ricas de genisteína, el fitoestrógeno, biológicamente, más activo. En productos como el pan de centeno sólo se encontraron trazas de isoflavonas, también en el té negro y verdes y también fueron detectadas genisteína y diadzeína en la cerveza (Manzur et al. 1998).

En la segunda generación de alimentos con soja, elaborados mediante la incorporación de ingredientes de soja a una extensa variedad de alimentos manufacturados, el contenido neto de soja disminuye. La salsa de soja, por ejemplo, la cantidad de isoflavonas es mucho menor (Murkies et al. 1998). La semilla de soja crudo tiene entre 2 y 4 mg de isoflavonas totales por gramo en base seca (Stechell et al. 1999).

3.1.3. CARACTERÍSTICAS QUÍMICAS DE LAS ISOFLAVONAS

Las isoflavonas presentan estructura similar a los estrógenos. Son derivados de la unión de sus precursores (hidroxicinamil-coenzima A éster y malonil-coenzima A) (Manzur et al. 1998). La base de las estructuras de las isoflavonas es el núcleo de flavona, formado por dos anillos bencénicos (A y B) unidos por un anillo pirano heterocíclico, hablamos de isoflavonas cuando el anillo B se encuentra en la posición que aparece en la figura (Figura 6).

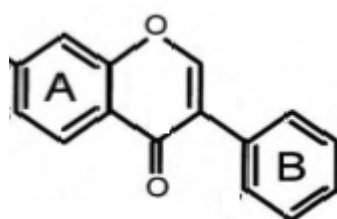


Figura 6. Base estructura de isoflavonas.

Como hemos nombrado antes las más importantes son la diadzeína, genisteína y gliciteína, las cuales solo se diferencian en la posición del sus OH (Figuras 7, 8 y 9) (Messina et al. 1999).

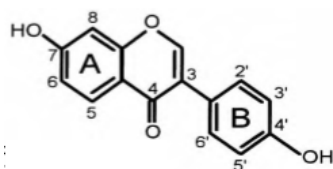


Figura 7.Estructura de la Diadzeína

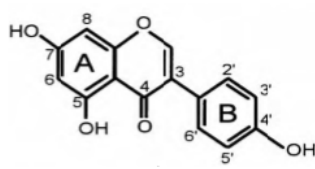


Figura 8.Estructura de Genisteína.

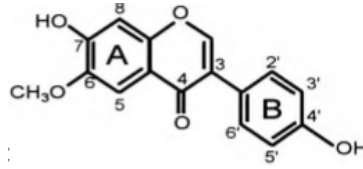


Figura 9.Estructura de Gliciteína.

Estas estructuras contienen sus respectivos β -glicósidos, genistina y diadzina, azúcares unidos en la posición 7 del anillo A (Messina et al. 1999).

En alimentos de soja no fermentados, las isoflavonas están presentes principalmente como conjugados, mientras que en los fermentados predominan las agliconas (geninas sin componente glucosídico) las cuales presentan la mayor actividad. Los compuestos más investigados e interesantes con relación a la estrogenicidad son: genisteína, diadzeína, biocaninaA y formononetina, estas últimas son sus metoxiderivados, teniendo ambos cierta actividad (Manzur et al, 1998).

Por otro lado, se realizó un estudio en el que observaron que la composición de las isoflavonas difiere claramente en los diferentes estadios de crecimiento que sufre la soja. El % de agliconas

disminuye desde la soja inmadura hasta que alcanza el maduro, mientras que el % de glucósidos aumenta de forma contraria. Destacar que la actividad biológica de las isoflavonas es mayor en forma de aglicona que en forma glucósida (Nakamura et al, 2001).

3.1.4. METABOLISMO DE LAS ISOFLAVONAS EN EL ORGANISMO HUMANO.

Cuando estos compuestos son ingeridos, en forma de glucósidos, son hidrolizados por glucosidasas intestinales bacterianas, dando lugar a sus geninas. Esta hidrólisis se lleva a cabo en el colon proximal (Stechell et al, 1999; Murkies et al, 1998 y Stechell, 2000).

Estas agliconas se metabolizan a diferentes compuestos similares a hormonas, por ejemplo, la genisteína pasaría a equol, muy similar al estradiol, con capacidad de unirse a receptores estrogénicos (Stechell et al, 1999 y Stechell, 2000).

Estudios realizados mostraron que administrando iguales cantidades de genisteína y diadzeína a un grupo de personas voluntarias, las concentraciones en plasma de genisteína fueron siempre más altas que las de diadzeína (Stechell. 2000).

3.1.5. ACCIONES BIOLÓGICAS

Como acción biológica principal destaca su capacidad de unión a los receptores estrogénicos. Tras la unión del estrógeno al receptor, el complejo contacta con un sitio específico del ADN de la célula para la transcripción de genes determinados y la inducción de respuestas estrogénicas en el tracto reproductivo, tales como hipertrofia, hiperplasia, etc. No olvidar que los fitoestrógenos son estrógenos débiles con menor afinidad al receptor dando como resultado una menor respuesta (Rickard y Thompson, 1997).

Con el descubrimiento del segundo receptor de estrógenos, el ER- β , se vio que ambos receptores juegan diferentes papeles en la regulación de los genes. Estos receptores están muy distribuidos por todos los tejidos y con diferentes afinidades según la zona. Por ejemplo, el ER- β se encuentra en cerebro, hueso, vejiga, epitelio vascular... etc. (Stechell et al, 1999).

Los fitoestrógenos, al igual que los estrógenos, son capaces de dar lugar a actividades estrogénicas y antiestrogénicas débiles (Murkies et al. 1998), según la necesidad en el organismo. Por ejemplo, las isoflavonas, como acción estrogénica, estimulan la hipertrofia uterina en animales de laboratorio. Cuando administramos en animales genisteína con estradiol, la primera actúa como antiestrógeno, disminuyendo el efecto del estradiol en el útero (Murkies et al, 1998).

3.1.6. EFECTOS CLÍNICOS

Debido a su actividad, tienen mayor importancia en mujeres pre y post-menopáusicas. Estudios realizados en mujeres pre-menopáusicas muestran que las dietas que contienen fitoestrógenos pueden producir efectos estrogénicos. Por ejemplo, la ingesta diaria de brotes de soja, con 45mg de isoflavonas modificó el ciclo menstrual de mujeres pre-menopáusicas sanas, prolongando su duración (Stechell et al, 1999 y Cassidy et al, 1999), factor de riesgo para el cáncer de mama. Mientras que, en países occidentales, con alto riesgo de cáncer de mama, es de 28-29 días, en mujeres japonesas es de 32 días, donde el riesgo de cáncer de mama es entre 4-5 veces menor (Stechell et al, 1999), al igual que el de endometrio y ovario. Para mujeres post-menopáusicas observamos que existen datos epidemiológicos muestran que una dieta rica en isoflavonas reduce del 40 al 55% los síntomas post-menopáusicos. Se detectaron efectos de estas sustancias sobre el epitelio vaginal de esas mujeres y en los sofocos de calor característicos de esa etapa, demostrándose que los fitoestrógenos son capaces de actuar como estrógenos débiles cuando la presencia de estrógenos endógenos es baja, como es el caso de mujeres post-menopáusicas (Stechell et al, 1999).

Además, otros estudios han demostrado que las isoflavonas de soja bajan las concentraciones de LDL-colesterol y la relación LDL/HDL-Colesterol en mujeres post-menopáusicas. Esta acción podría asociarse con la reducción del riesgo de enfermedades arteriocoronarias (Wangen et al, 2001).

Independientemente de los efectos en mujeres post y pre-menopáusicas también tienen efectos anticancerígenos en el resto de la población. Las isoflavonas tienen actividad anticancerígena, ya que, entre otras acciones, inhiben la angiogénesis, esencial para el aumento de tamaño de los tumores, por lo que cualquier compuesto que inhiba la angiogénesis, podrían inhibir el desarrollo del cáncer. Además, la actividad antioxidante que presentan estas isoflavonas, protegerá a las células de los radicales libres, los cuales inician el proceso del cáncer (Hasler et al, 1998).

Las isoflavonas poseen efectos proliferativos (estrogénicos) y antiproliferativos (antiestrogénicos). Estos efectos son bifásicos y dependen de la concentración, ya que a bajas concentraciones estimula el crecimiento celular y a altas concentraciones lo inhiben.

En referencia al cáncer de mama, se realizó un estudio con animales de laboratorio alimentados con soja, mostrando una menor proliferación de células tumorales mamarias tras la estimulación de éstas con agentes inductores directos e indirectos (Murkies et al, 1998 y Coward et al, 1993).

Se demostró que, en un estudio realizado a ratas, el tiempo de exposición de la genisteína era importante para la quimioprevención del cáncer. Se observó que la genisteína ejercía una quimioprevención bastante efectiva contra el cáncer de mama (Lamartiniere et al, 2002).

Otro efecto anticanceroso importante de los fitoestrógenos ocurre en la próstata. Estudios epidemiológicos mostraron una buena correlación entre la disminución del riesgo de cáncer de próstata y el alto consumo de alimentos de soja, que provoca un aumento en los niveles de fitoestrógenos en sangre (Adlercreutz et al, 2000). Por ejemplo, la genisteína es inhibidor de la 5- α -reductasa, actuando como un agente inductor de la apoptosis en células prostáticas. Para comprobarlo, se realizó una inducción química con N-metilnitrosurea al cáncer de próstata en ratas. Esa genisteína de la dieta inhibió el desarrollo de adenocarcinomas invasivos de manera dosis-dependiente (Lamartiniere et al, 2002).

Las isoflavonas de soja tienen también acciones cardiovasculares. Los efectos hipocolesterolémicos de la soja son muy conocidos y estudiados. Estudios realizados en animales muestran que, al sustituir proteínas animales por proteínas de soja en su dieta, reduce las concentraciones plasmáticas de colesterol total y LDL-colesterol usando un mecanismo multifactorial. Las proteínas de soja tienen la capacidad de aumentar la excreción fecal de ácidos biliares y alterar la síntesis de estos ácidos, una de las vías responsables de la regulación de la homeostasis de colesterol, ya que la secreción hepática del colesterol se ve incrementada (Stechell et al, 1999 y Brouns, 2002). Otros beneficios de estos fitoestrógenos que serían relevantes para la disminución del riesgo de enfermedades cardiovasculares, como es su propiedad antioxidante, que ejercería una acción cardioprotectora, reduciendo la oxidación de lípidos, destacando la genisteína como el mayor antioxidante de la soja (Stechell et al, 1999 y Stechell, 2001).

La aterosclerosis es una respuesta secundaria a la hipercolesterolemia y dislipemia que empeora la actividad vascular coronaria. Se pudo observar que en un estudio realizado a monos Rhesus ateroscleróticos en el que se vio que las isoflavonas pueden reducir la reactividad vascular coronaria por aumento de la dilatación sanguínea, aunque este mecanismo sobre el endotelio no es del todo claro. Se observó también que la genisteína inhibe el proceso de coagulación sanguínea, mecanismo clave en la formación de la placa aterosclerótica, por inhibición de factores de crecimiento tales como el factor de crecimiento derivado de plaquetas y por alteración en la formación de trombina (Stechell et al, 1998).

3.1.7. INFLUENCIA DEL PROCESAMIENTO INDUSTRIAL SOBRE EL CONTENIDO Y COMPOSICIÓN DE LAS ISOFLAVONAS

El procesamiento industrial de la soja para producir nuevos productos afecta en gran medida a la actividad de sus fitoestrógenos, ya que sufren procesos de calor, por ejemplo, que se aplica en el tostado de la harina de soja, extracción o extrusión. Otros procesos como la fermentación usada para producir miso o tempeh, causa pérdidas de derivados glucósidos dando lugar a agliconas, que tienen mayor actividad. Los procesos que necesitan líquidos, como lavados, remojados o la ebullición, reducen el contenido de isoflavonas totales (Grün et al, 2001).

3.1.8. ESTUDIOS QUE AVALAN LOS RESULTADOS.

Finalmente, a raíz de estos estudios, se analizó el contenido de las isoflavonas genisteína y diadzeína en soja, manipuladas o no genéticamente y también en subproductos industriales, tales como harina desgrasada, leche de soja, tofu, etc. Evaluando las posibles pérdidas de estas isoflavonas durante el proceso de elaboración y obteniendo los siguientes resultados (Ludeña et al, 2007). Para el contenido de isoflavonas en las semillas se analizaron dos muestras correspondientes a dos variedades de soja no transgénica y 4 variedades de soja transgénica. Observándose que, en las semillas de soja no transgénicas, el contenido de genisteína fue mayor que el de diadzeína, mientras que en la soja transgénica ocurre lo inverso, la concentración de genisteína es menor que diadzeína (Ludeña et al, 2007).

Por otro lado, para evaluar el efecto del proceso de elaboración en el contenido de diadzeína y genisteína, se procesó soja no transgénica elaborando, a escala de laboratorio, leche de soja y tofu y se analizó el contenido de isoflavonas en estos productos, comparándolos con el contenido de la semilla, en la que se observó una notable disminución tanto de diadzeína como de genisteína (Ludeña et al, 2007). Así, el contenido de diadzeína encontrada en la leche de soja corresponde el 18,1% expresado en base seca, del contenido total de esta isoflavona en la semilla seca, mientras que el contenido en genisteína es el 27,2% del contenido total de la misma.

Tras varios estudios de diferentes investigadores y colaboradores, todos, aunque en diferentes valores, concluyeron que los valores de estos fitoestrógenos disminuyen a medida que se procesa la soja.

Para concluir, el método cromatográfico desarrollado y validado es un método sencillo, preciso y de buena sensibilidad, resultando muy útil para analizar el contenido en genisteína y diadzeína en las diferentes variedades de soja. Se observa una importante variación en las concentraciones de

las agliconas, especialmente en las transgénicas. Con respecto a los sub-productos derivados de la soja, se encuentra que también existen pérdidas de estas isoflavonas a lo largo de su elaboración (Ludeña et al, 2007).

Podemos finalizar que la manipulación genética tiene un impacto significativo sobre la composición y cantidad de genisteína y diadzeína en sus semillas. Además, los procesos tecnológicos de manufactura también provocan pérdidas de concentración. Pese a los avances aún es necesario minimizar estas pérdidas con nuevos métodos o por mejoramiento de los ya existentes (Ludeña et al, 2007). La manipulación genética de la soja permite obtener soja con mayor contenido de fitoestrógenos por lo que su elaboración permitirá obtener productos con mayor cantidad de éstos, provocando mejoras en la población debido a sus buenas propiedades.

3.2. MODIFICACIÓN GENÉTICA DE LA PLANTA DEL MAÍZ



Figura 10. Maíz (*Zea mays* L.) <http://biotrendies.com/wp-content/uploads/2015/06/maiz.jpg>

Hay varias especies diferentes de maíz (Figura 10) en la Tierra, siendo *Zea mays indentada*, con grano de textura dentada, el mayor producido, con un 75% de la producción mundial. Presenta gran importancia, pues es el cereal más ampliamente distribuido a nivel mundial, siendo el 3º en cuanto a producción total, por detrás del arroz y el trigo.

Casi todas las partes de la planta tienen algún valor económico. Es un alimento básico esencial para la producción humana y animal y como fuente de materias primas para la industria, ya que es usado para producir forraje, base para la fabricación de alimentos y base para la fabricación de productos farmacéuticos, cosméticos e industriales. Además, su almidón es de elevada pureza, comercializado en su 25% como almidón y en un 75% como edulcorantes y otros productos de fermentación. El principal uso del maíz en países desarrollados se basa en el consumo animal, como pienso para vacunos y porcinos y también en agricultura, aunque se consume más maíz como base de otros alimentos que como maíz como tal (Monsanto Agricultura España, 2002). Con esto se puede indicar que la plantación del maíz se produce para la alimentación animal (78%), los edulcorantes (10%), el alcohol (6,4%), los productos alimenticios (2,4 %) y el almidón (3,1%).

Cabe destacar que el rendimiento de maíz tradicional se ha mantenido constante durante los últimos años (1,6 ton/ha) mientras que el rendimiento de maíz modificado (variedades e híbridos) ha sufrido un incremento de 4 ton/ha. Esto verifica el aumento del consumo de maíz tecnificado (Ministerio de Agricultura. 2001; BNA, 2005). Hasta 2010, ha conseguido un aumento de más de 47 millones de hectáreas.

Existen ciertos problemas del cultivo del maíz, tales como la baja productividad por hectáreas, los elevados costes de producción, la competencia con el maíz subsidiado de los EE.UU. y las plagas y enfermedades, pues existen 36 plagas y 41 enfermedades con potencial daño económico al cultivo de maíz a nivel mundial (Ministerio de agricultura, 2001; Bolsa Nacional Agropecuaria, 2005).

3.2.1. MAÍZ MODIFICADO GENÉTICAMENTE

El maíz genéticamente modificado es aquel al cual se le ha realizado cambios genéticos, insertando uno o varios genes con características de interés, mediante el uso de tecnología de genes o ADN recombinante. Los genes introducidos pueden proceder de especies no relacionadas con el maíz, como bacterias, animales o plantas (Silva Castro, 2005).

El cultivo de maíz genéticamente modificado se ha incrementado en el comercio y encontramos actualmente en el mercado dos tipos de maíz modificado con dos características agronómicas, que de forma secundaria van a obtener mejor valor nutricional, que son:

- . Maíz resistente a insectos; 1ra variedad modificada en 1996 en EE.UU.
- . Maíz con tolerancia a herbicidas (James, 2004).



Figura 11. Esquema obtención Maíz GM

<https://carlostrupertofermin.files.wordpress.com/2014/08/co>

[mo-se-fabrican-los-ogm.gif](#)

Los países que siembran maíz modificado son EE.UU., Canadá, Argentina, Sudáfrica, España, Alemania, entre otros; siendo EE.UU. la que alcanza mayor crecimiento. La tolerancia a herbicidas y la resistencia a insectos han sido las características modificadas dominantes, pero los avances de la biotecnología en secuenciación de genomas vegetales y el aumento del conocimiento de su funcionamiento en organismos vivos permitirá en un futuro muy cercano desarrollar nuevas plantas con nuevas características como tolerancia a la sequía o aumento del contenido nutricional (James, 2004).

3.2.1.1. Maíz Resistente a insectos (Bt)

El maíz Bt es una planta modificada genéticamente mediante biotecnología moderna para defenderse así mismo del ataque de insectos lepidópteros. Usando la tecnología del ADN recombinante, se modificó el maíz, insertando un gen de la bacteria *Bacillus thuringiensis*, que produce, en condiciones normales, la proteína Bt. Se encuentran varios tipos de proteínas Bt, como las Bt tipo Cry, que controlan ciertas plagas del maíz, entre ellas, las de *Ostrinia nubilalis*, comúnmente conocido como Barrenador del tallo, uno de los insectos más destructivos y con mayor impacto económico en la producción del maíz. Aunque también se han controlado otros lepidópteros, tales como el Gusano barrenador del suroeste, *Diastrea grandiosella* o el gusano contador negro, *Agrotis ipsilon* (Metz, 2003).

El mecanismo de acción de estas proteínas es muy específico, por lo que es muy efectivo para estos insectos, pero, a su vez, no genera daño alguno sobre otros. Destacar que no hay receptores de estas proteínas en mamíferos y humanos, por lo que no existe susceptibilidad a estas proteínas.

Para que la proteína Bt haga su efecto insecticida, necesitamos que sea ingerida por los insectos susceptibles a ella. La Bt no es tóxica en sí misma, sino que necesita que ocurran una serie de procesos que sólo se dan en un determinado tipo de insectos. De este modo, la forma de acción de estas proteínas es altamente específica y completamente inocua en humanos y mamíferos, respeta insectos útiles y es una proteína biodegradable que no contamina suelo ni agua (Metz, 2003). Todo esto contribuye a su completa comercialización y posterior consumo por cualquier persona, ya que presenta numerosos beneficios como:

- Proporcionar aumentos económicos significativos por su cultivo; aumenta su rendimiento cuando hay brotes del barrenador del tallo. Además, indirectamente, también beneficia al maíz no modificado, pues reduce considerablemente el número de estos insectos que también atacarían al maíz no MG.
- Aumentar la calidad del grano: Al disminuir el ataque del barrenador, disminuye también el ataque de hongos como *Fusarium*, manteniendo la calidad del grano. Investigadores del laboratorio de investigaciones micológicas (Lapemi) de la Universidad de Sta Maria en Brasil concluyeron que el maíz Bt tiene un índice más bajo por contaminación de hongos en comparación con el maíz convencional (Mackenzie-Donald, 2002).
- Alimentos con base de maíz Bt son más saludables para el consumidor.
- Disminuir la incidencia de bebés con defectos en el tubo neural (NTDs) debido al menor contenido en micotoxinas, ya que el desarrollo de esta enfermedad se relaciona con el consumo de maíz no procesado y a la presencia de micotoxinas en el mismo (Chassy, 2004).
- Reducir el empleo de maquinaria agrícola en labores de aplicación de agroquímicos para controles de plagas que producen disminución de los costes de producción del cultivo.
- Disminuir el uso de agro-tóxicos, evitando la exposición de los trabajadores y su contaminación en el medio ambiente (Monsanto Agricultura España, 2001).

3.2.1.2. Maíz tolerante a herbicidas

El control de plantas no deseadas o malezas se logra con gran efectividad aplicando herbicidas autorizados. Un herbicida es una sustancia química empleada para el control de malezas, pueden afectar al cultivo si el producto no es bien tolerado por la planta.

Se han desarrollado plantas capaces de tolerar el uso de herbicidas no selectivos mediante el uso de técnicas biotecnológicas. El maíz TH ha sido mejorado mediante el uso de la tecnología de ADN recombinante para tolerar la aplicación de ciertos tipos de herbicidas. Reemplazando la secuencia de susceptibilidad por otra que confiera resistencia y permita a la planta tolerar cualquier tipo de herbicida (Silva Castro, 2005).

En este caso se ha desarrollado tolerancia a 3 herbicidas: glifosfato, glufosinato de amonio y las imidazolinas. Los genes de tolerancia a estos tres herbicidas proceden de bacterias que presentan esta característica de forma natural. El glifosfato inhibe a la 5-enolpiruvilsilcianato-3-fosfato sintetasa (EPSPS), esencial en la síntesis de aminoácidos esenciales como fenilalanina, tirosina o triptófano. En el maíz TH se ha introducido el gen de una bacteria del suelo que produce esta EPSPS tolerante al glifosfato, siendo protegida del herbicida y afectando a las malezas. Para la tolerancia al glufosinato, la planta de maíz ha sido modificada con el gen de una bacteria que codifica la enzima fosfinotricina-acetiltransferasa que le confiere la característica de transformar la fosfinotrina (compuesto activo del glufosinato) en una sustancia no tóxica (Halford, 2003). Por último, los herbicidas del grupo de las imidazolinas inhiben la enzima acetolactato sintetasa (ALS), clave en la producción de aminoácidos como valina, leucina o isoleucina. Maíces con tolerancia a estos herbicidas han sido desarrollados mediante transformación genética (AGBIOS, 2002).

El maíz TH presenta numerosos beneficios, tales como el control de un amplio espectro de malezas, la seguridad para el cultivo, la facilidad de rotación de los cultivos, el mínimo impacto medio ambiental, la flexibilidad en el control de malezas y la compatibilidad con prácticas de control integrado de plagas y con técnicas de conservación del suelo.

3.2.2. EVALUACIÓN NUTRICIONAL DEL MAÍZ.

Se realizó una comparación de derivados de maíces genéticamente modificados con alimentos derivados de maíces convencionales, determinándose las diferencias entre uno y otro y estableciendo la seguridad del alimento (Kuiper, 2001). Se analizaron componentes clave, tales como grasas, ácidos grasos, aminoácidos, proteínas, carbohidratos, minerales y su contenido de humedad estableciéndose el aumento en calidad nutricional del maíz modificado al evitar la pérdida de estos componentes esenciales, repercutiendo en la calidad nutricional general del producto.

Las autoridades americanas, canadienses y europeas etc. Han autorizado el uso comercial del maíz Bt y TH, afirmando que son equivalentes a otros maíces en relación con la nutrición y composición, tanto de alimentos derivados como del producto en sí (Silva Castro, 2005).

Por último, también se realizaron una serie de estudios para el control de calidad, establecidos por la OMS, que fueron estudios de digestibilidad, toxicidad y alergenicidad (Silva Castro, 2005), todos superados, demostrando que son totalmente comerciales y consumibles por la población.

Todos estos datos revelados hacen destacar lo beneficioso que supone consumir estos tipos de maíz modificado, ya que presenta muy buenas propiedades y además su consumo favorece a un mayor rendimiento en su producción.

3.3. BIOTECNOLOGÍA APLICADA A LÍPIDOS

3.3.1. LÍPIDOS

Son moléculas orgánicas de diversa naturaleza química, son insolubles en disolventes polares como el agua y están compuestos, fundamentalmente, por carbono e hidrógeno y en menor media oxígeno. Algunos contienen, además, fósforo, nitrógeno o azufre (Harvey y Denise, 2011). Sus funciones son varias, destacando la protección de tejidos frente a traumatismos, cambios de temperatura, presión y como aislante, en forma de triglicéridos, también son componentes estructurales de membranas biológicas; fosfolípidos, colesterol o glicolípidos, participación en mecanismos de señalización tanto intercelular (hormonas esteroideas) como intracelular (DAG-PKC). Los lípidos también son una parte fundamental de las vitaminas, influyendo en el mecanismo de visión, participando en la fijación del calcio, como antioxidante liposoluble e interviniendo en la síntesis de factores de coagulación (Harvey y Denise, 2011).

3.3.2. BENEFICIOS DE LA MANIPULACIÓN DE LÍPIDOS

La manipulación del perfil de ácidos grasos por medio de la biotecnología proporciona beneficios nutricionales. El mejoramiento convencional de aceites de girasol o cacahuetes, ricos en ácido oleico, los cuales son, normalmente, ricos en ácido linoleico. En el girasol, por medio de mutaciones, el contenido de ácido oleico aumenta del 29 al 84%. Esas alteraciones en el perfil de ácidos grasos han aumentado el contenido de ácidos grasos monoinsaturados y disminuido el contenido de ácido palmítico. Todo esto conlleva implicaciones en la reducción de factores de riesgo cardiovasculares en los humanos.

3.3.3. ÁCIDOS GRASOS

Son ácidos carboxílicos, cuyo grupo funcional (-COOH) está unido a una larga cadena hidrocarbonada normalmente no ramificada. Pueden ser insaturados, sin dobles enlaces en su cadena hidrocarbonada, o bien saturados, presentando uno o más enlaces dobles entre los carbonos de su cadena. Se dice que los ácidos grasos insaturados, han sufrido una reducción o hidrogenación. Además, al presentar dobles enlaces, presentan isomería, es decir, encontramos ácidos grasos trans y ácidos grasos cis (Harvey y Denise, 2011).

3.3.4. HIDROGENACIÓN

Con ciertas excepciones, los aceites vegetales en su forma natural carecen de las propiedades y características adecuadas para ser incorporadas en un gran número de alimentos. Por lo tanto, es necesaria una modificación. Uno de los métodos más usados para esta modificación de las características físicas de aceites es la hidrogenación (Nichols, 1989).

La reacción de hidrogenación consiste en la adición de hidrógeno en los dobles enlaces de los ácidos grasos insaturados, catalizada por un metal, Níquel es el más utilizado, originando su saturación. Es una reacción compleja que incluye, además de la saturación, otras reacciones paralelas. En contacto con el catalizador, algunos enlaces pueden adquirir la configuración trans o cambiar de posición, además de la formación de enlaces dobles conjugados. Todas estas reacciones originan cambios en la composición y características físicas del aceite, aumentando su punto de fusión y su estabilidad oxidativa (Patterson, 1983; Allen 1981).

La composición y propiedades físico-químicas de las grasas hidrogenadas dependen del grado de hidrogenación de los aceites con alto contenido en ácidos grasos insaturados. Por ejemplo, el aceite de soja que contiene hasta un 80% de ácidos mono y poliinsaturados, presenta un punto de fusión bajo y estabilidad oxidativa inadecuados para algunas aplicaciones en alimentos, siendo el proceso de hidrogenación el método para modificar las características de esta materia prima y así ser empleada en la industria alimentaria, entre otras (Brisson, 1982).

Destacar que, a mayor grado de hidrogenación, mayor será el cambio en las propiedades del aceite (Brisson 1982).

3.3.5. ÁCIDOS GRASOS TRANS

Los ácidos grasos trans son asociados a los efectos indeseables en el organismo y han llevado a la industria a re-examinar el uso de la grasa hidrogenada en la producción de margarinas y salsas. A través de la biotecnología, fue producida cánola con mayor contenido de ácido esteárico (18:0) por la supresión de la enzima Δ^9 -saturasa.

El ácido esteárico, pese a estar saturado, tiene menos implicaciones en el perfil lipídico una vez convertido a ácido oleico en el organismo. Si un aceite no requiere hidrogenación en el organismo, no producirá ácidos grasos trans. Otra forma de evitar la hidrogenación para no generar ácidos grasos trans es aumentando la expresión de ácido oleico (18:1, Δ^9) en lugar de ácido linolénico (18:2, Δ^6) y el ácido α -linolénico por la supresión de la enzima Δ^{12} -saturasa. Un aceite con más cantidad de ácido oleico es menos susceptible a la hidrogenación (Harvey y Denise, 2011).

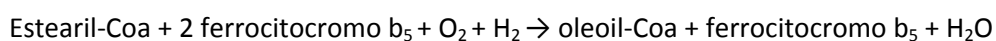
3.3.6. ÁCIDO γ-LINOLÉNICO (GLA)

Los ácidos grasos Δ6-desaturados son de gran importancia para las células animales, ya que desempeñan un papel en el mantenimiento de la estructura y función de su membrana plasmática, en la regulación de síntesis y transporte de colesterol, en la prevención de pérdidas de H₂O a través de la piel y como precursores de eicosanoides, incluyendo prostaglandinas y leucotrienos. En animales, esos ácidos grasos son sintetizados a partir del ácido graso esencial linoleico (18:2, Δ^{9,12}) siendo la primera etapa de desaturación hasta el ácido γ-linolénico (18:3, Δ^{6,9,12}) catalizada por la Δ6-desaturasa. Una actividad reducida de esta enzima puede verse observada en situaciones de envejecimiento, estrés, diabetes, eccemas o incluso en infecciones y en aumentos de la división celular (cáncer o inflamación).

Aceites con alto contenido en GLA son muy usados como suplementos y también como uso farmacéutico (Uauy, 2001).

3.3.7. Δ⁹ DESATURASA

La Δ⁹-desaturasa es una enzima que encontramos en las plantas y que cataliza el paso de ácido esteárico a ácido oleico, mediante la reacción:



Es una oxidorreductasa que participa en la biosíntesis de ácidos grasos poliinsaturados, usando hierro como cofactor. Si la biotecnología consigue suprimir el gen que codifica esta enzima, no se formará ácido oleico, por lo que, en nuestro organismo, no seremos capaces de formar ácido linoléico ni, por supuesto, ácido γ-linolénico, los cuales dan lugar a ácidos grasos ω3 y ω6.

Nos interesa consumir plantas con elevado contenido de ácido esteárico para que en nuestro organismo pase a ácido oleico, con la diferencia en que nuestro organismo es incapaz, a diferencia de las plantas, de formar ácido linoleico (es esencial), que es un ácido que formaría numerosas grasas trans que son perjudiciales en el organismo.

3.3.8. PLANTAS TRANSGÉNICAS COMO FUENTE SUSTENTABLE Y TERRESTRE DE ACEITES DE PESCA

La industria de la acuicultura depende mucho del aceite de pescado como ingrediente básico para la formación de alimentos para peces según los requerimientos nutricionales de especies marinas de ácidos grasos poliinsaturados de cadena larga omega-3, garantizando que el producto final destinado al consumidor contenga aceites saludables (Saravanan et al, 2010). El problema nace en

que la mayoría de estas especies son incapaces de sintetizar aceites de pescado omega-3 como son el ácido eicosapentaenoico (EPA) y el ácido docosahexanoico (DHA), siendo totalmente dependientes de la dieta (Tacon et al, 2008). El aumento de la población mundial ha provocado el aumento del consumo de peces cuya alimentación se basa en aceite de pescado, hablamos del salmón o la trucha cuyo consumo ha aumentado hasta 750.000 toneladas al año (Hixson, 2014).

El problema nace en la cada vez más disminuida cantidad de peces de los cuales podemos obtener el aceite, así como su protección por parte de los gobiernos. Todo esto limita su producción y provoca el cultivo de peces de menor calidad nutricional.

Por esta razón se desarrolló una nueva fuente sostenible de aceites de pescado a través de su síntesis en plantas transgénicas modificadas.

La acumulación de EPA Y DHA en el medio marino es muy predominante a través de las actividades biosintéticas de organismos unicelulares tales como microalgas, diatomeas o bacterias, hablamos de organismos que forman la base de los alimentos marinos. Esta fuente de ingesta de DHA Y EPA ha provocado que los peces no tengan necesidad de producirla, debido a una fuente dietética continua.

Se han conseguido identificar diferentes vías biosintéticas para EPA Y DHA en microbios marinos (Sayanova et al, 2004; Petrie et al, 2011). La ruta predominante por la que las microalgas y diatomeas sintetizan los ácidos grasos omega-3 a través de una cascada de reacciones de desaturación y elongación. Es un proceso anaerobio y la podemos dividir en dos formas. La vía Δ^6 predominante la que consiste en la introducción de una Δ^6 -Desaturación de un C_{18} , seguido de una elongación del C_2 y una desaturación adicional Δ^5 . Sin embargo, la ruta por la vía Δ^8 alarga primero C_2 seguido de dos desaturaciones, Δ^8 Y Δ^5 (Ruiz-López et al, 2015). En la Figura 12 se representan esquemáticamente ambas vías.

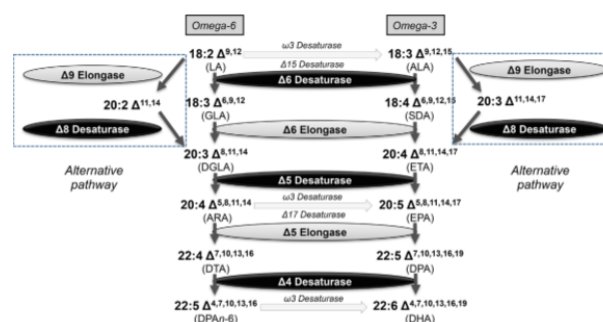


Figura 12. Representación esquemática de las vías aeróbicas para la biosíntesis de los ácidos grasos poliinsaturados de cadena larga omega-3. (Ruiz-López et al, 2015).

Hay eucariotas marinos unicelulares capaces de producir EPA o DHA por vía anaeróbica usando un sistema enzimático similar al poliqueto sintasa que transforma malonil-CoA en omega 3 sin intermediario de ácido graso. Se han conseguido identificar los genes que intervienen en esta vía (Metz et al, 2001).

En vías anaeróbicas, el sustrato para las enzimas son ácidos grasos C⁸ di o tri-insaturados, mientras que, en otras vías, el sustrato es malonil-CoA, metabolito en baja abundancia (McCartney et al, 2004).

La primera demostración exitosa de la viabilidad de la fabricación de EPA en plantas transgénicas consistió en expresar componentes de algas de la vía alternativa en las hojas de *Arabidopsis*, generando tanto EPA como DHA (Qi et al, 2004), además la primera demostración de acumulación específica de semillas con EPA se logró linaza transgénica, bajo el control de promotores de semillas específicas (Abbadi et al, 2004). Análisis de otros cultivos transgénicos confirmaron la presencia de bajos niveles de EPA, pero también de productos de desaturación. (Napier et al, 2007).

El objetivo consistía en conseguir formar ácidos grasos EPA Y DHA con la mínima formación de intermedios biosintéticos no deseados como GLA (ácido glicolénico). Los avances se lograron con el uso de desaturasas específicas de omega 3, que impidieron la acumulación de ácidos grasos omega6 no deseados (Wu et al, 2005; Cheng et al, 2010; Petrie et al, 2012).

Como consecuencia, ahora es posible acumular niveles parecidos a los aceites de pescado de los ácidos grasos omega3 en el aceite de semillas de plantas transgénicas que contienen aceite de pescado en las que EPA Y DHA se acumulan hasta en un 20% de los ácidos grasos totales. Una comparación de la composición de ácidos grasos de aceite de pescado, aceite vegetal (GM y salvaje) y aceite de algas, se muestra en la siguiente figura (Figura 13).

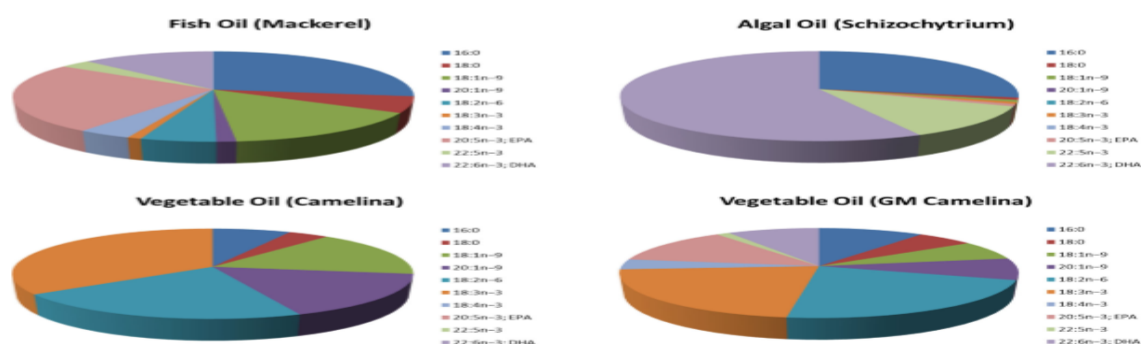


Figura 13. Comparación de la composición de ácidos grasos en diferentes fuentes de LC-PUFA omega-3.

Principales ácidos grasos presentes en los peces, aceite, aceite vegetal, aceite vegetal GM o aceite de algas.

Tenga en cuenta que el aceite vegetal no-GM carece de cualquier EPA y DHA (Ruiz-López et al, 2015).

Dos de las especies identificadas como huéspedes potenciales para cultivos oleaginosos con formación de omega-3 son la cánola (*Brassica napus* L.) y *Camelina sativa*. Siendo la Camelina, demostrada por grupos Rothamsted como CSIRO, de que es idónea para este tipo de cultivos con acumulación de EPA y DHA.

Como ha sido demostrado, la Camelina es una promesa como fuente vegetal de omega 3. Sin embargo, quedan aún una serie de obstáculos antes de que tal cosecha se convierta en una realidad comercial y contribuya a la necesidad urgente de recursos alternativos sostenibles para fuentes oceánicas descentralizadas (Ruiz-Lopez et al, 2014).

3.4. VEGETALES MODIFICADOS CON CARACTERÍSTICAS MEJORADAS

3.4.1. MODIFICACIÓN GENÉTICA DE LA PATATA

La papa está ubicada entre los primeros cuatro cultivos de mayor importancia en el mundo, sólo después del arroz (*Oriza sativa* L.), trigo (*Triticum aestivum* L.) y maíz (*Zea mays* L.) con una producción de 320,711,961 t, de las cuales, 169,477,301 son producidas en Asia, Oceanía, África y América Latina (CONPAPA, 2010).

El aminoácido esencial lisina se sintetiza en plantas superiores por una vía regulada en su mayoría por feed back negativo de dos enzimas, la Aspartato Kinasa (AK) y la Dihidropicolinato Sintasa (DHPS) (Figura 14).

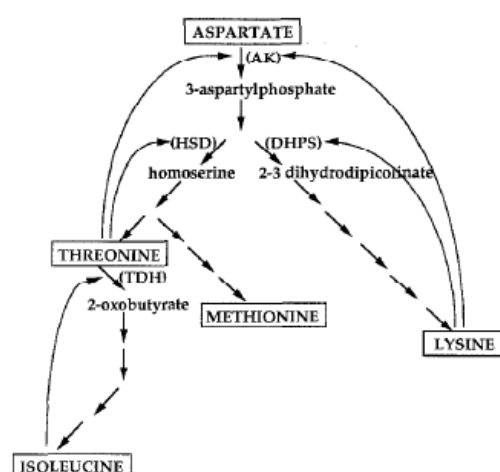


Figura 14. Vía de la biosíntesis de la familia del aspartato, enzimas clave y sus productos. La retroalimentación negativa por los aminoácidos del producto final se indica por las flechas curvas. AK, aspartato quinasa; DHPS, dihidrodipicolinato Sintasa; HSD, homoserina deshidrogenasa; TDH, treonina Deshidratasa (Avihai et al, 1992).

Existen plantas modificadas transgénicamente en las que se han expresado en sus cloroplastos un gen que codifica la enzima DHPS bacteriana, de *Escherichia coli*, a un nivel 50 veces superior al de DHPS endógena. Destacar que la enzima bacteriana es mucho menos sensible a la inhibición a partir de la lisina, que la de la patata convencional. Su actividad en hojas, raíces y tubérculos en plantas transgénicas fue mayor y más resistente a la inhibición por lisina que en las no modificadas. Además, este aumento de actividad vino acompañado de un aumento de lisina libre en esos mismos tejidos (Avihai et al, 1992).

La lisina se sintetiza en plantas superiores a partir del aspartato, en una vía por la cual puede conducir a la síntesis de treonina, metionina o Isoleucina. Algunas enzimas de esta vía se localizan en los cloroplastos (Bright et al, 1982), entre las que destacan la DHPS y la AK. La aspartato kinasa consiste en 3 isoenzimas distintas que se inhiben por retroalimentación de lisina o treonina (Bright et al, 1982; Bryan, 1980; Davies et al, 1978; Rognes et al, 1983), mientras que la DHPS está sujeta a inhibición por retroalimentación, pero únicamente de lisina, siendo la principal enzima limitante en velocidad de la vía, para la síntesis de lisina. Aclarar que debido a los diferentes factores de regulación que hay además de la DHPS, en condiciones de desregulación de DHPS, no se conoce con exactitud la regulación de lisina.

Un factor adicional que regula la biosíntesis de lisina en plantas es la AK. Se ha demostrado que los niveles de lisina y treonina sensibles a las isoenzimas de AK y sus relativas proporciones varían entre diferentes especies de plantas, así como en diferentes tejidos o incluso etapas de desarrollo en una misma planta (Aarnes et al, 1974; Davies, 1979; Davies, 1978; Lea PJ et al, 1979; Matthews et al, 1978; Matthews et al, 1979; Sanako et al, 1978).

Buscando el aumento de la acumulación de Lisina, han modificado plantas de patata a partir de la introducción de un gen de *E. coli* que contiene la secuencia de ADN que codifica la DHPS, mucho menos sensible a la acumulación de Lisina que la DHPS de la planta. La expresión de DHPS-*E. coli* en los cloroplastos de plantas transgénicas de patatas resultaron en un aumento menor que el que previamente se había obtenido en plantas transgénica de tabaco, expresando el mismo gen (Shaul et al, 1991), lo que indica que en la patata la regulación de la biosíntesis de Lisina es más compleja que la del tabaco.

Para el estudio, 50 plantas transgénicas fueron expuestas, tanto en cultivo como en el invernadero, con patrones normales y similares de crecimiento. En la mayoría hubo una mayor actividad de DHPS foliar en comparación con el control de plantas no modificadas.

5 representantes con altos niveles de expresión de DHPS foliar fueron seleccionadas, de entre las transformadas para un estudio adicional. Estas plantas también mostraron niveles elevados de actividad de DHPS en tubérculos y raíces. Siendo la planta con mayor actividad DHPS foliar, la planta B-19, siendo 50 veces mayor que en las no modificadas. Se comprobó que la actividad DHPS en tubérculos era algo menor que en hojas y raíces (Figura 15) (Avihai et al, 1992).

Con el fin de verificar que el aumento de la actividad de DHPS en plantas transgénicas fue resultado de la expresión de la enzima bacteriana, se probó la sensibilidad de la actividad de DHPS a la inhibición por Lisina. Siendo seleccionada la planta B-131 como representante para dicho análisis.

Su actividad era mucho menos sensible a la Lisina que la de las plantas control sin modificar con un I_{50} de 1mM de Lisina, frente a un 60 μ M de plantas no modificadas (Avihai et al, 1992).

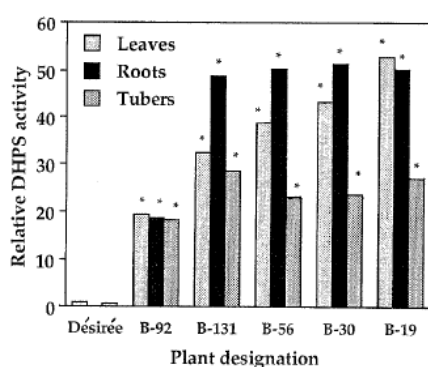


Figura 15. DHPS y su sensibilidad a la inhibición de la lisina en hojas, raíces y tubérculos de plantas de patata transgénicas. (Avihai et al, 1992).

Por último, se analizó el nivel de lisina libre en los diferentes tejidos tanto en plantas control como en plantas modificadas. En las plantas control, el nivel mayor de Lisina fue en los tubérculos con 470 nmol/g, mientras que los niveles más bajos se obtuvieron en raíces y hojas con 312,6 y 184,5 nmol/g, respectivamente. El aumento de la acumulación de Lisina libre fue evidente en todas las plantas transgénicas, sin embargo, estos niveles variaban mucho entre las plantas y entre los diferentes tejidos de cada planta. Destacar que dichos niveles iban relacionados con la diferente actividad de la DHPS-*E.coli* en cada tejido (Avihai et al, 1992). Se obtuvo valores como 1313,7 nmol/g en tubérculos de la planta B-56 o niveles de 805,2 nmol/g y 1582,1 nmol/g de plantas B-19 y B-30. Se pudo comprobar la relación entre la actividad DHPS y la acumulación de Lisina (Figura 10) (Avihai et al, 1992).

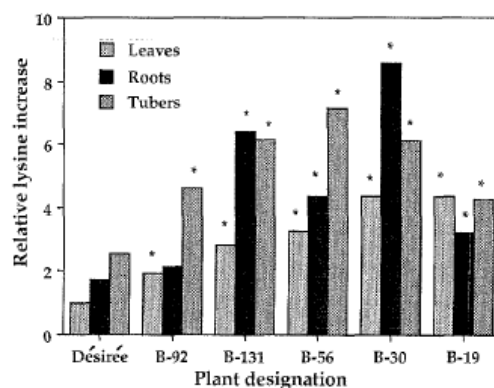


Figura 16. Niveles relativos de lisina libre en hojas, raíces y tubérculos de las patatas transgénicas (Avihai et al, 1992).

También se comprobaron la acumulación de otros aminoácidos libres tanto en plantas control como transgénicas. No se observó ningún cambio significativo en cantidad de cualquiera de los otros aminoácidos, incluyendo el aspartato, precursor de lisina y treonina. Se ha demostrado que plantas como la patata, a partir de un gen de *E. coli*, es capaz de aumentar en gran cantidad su contenido en ciertos aminoácidos esenciales para el ser humano, de modo que es un gran avance para la alimentación y salud humana (Avihai et al, 1992)

3.4.2. MODIFICACIÓN GENÉTICA DE LA POLIGALACTURONASA DEL TOMATE

La poligalactorunasa (PGs, poly(1-4-a-D-Galacturonido-hidrolasa)) es una enzima que cataliza los cortes de las uniones de galacturónidos, y puede actuar tanto endógena como exógenamente. La de tipo exo hidroliza solo ácidos galacturónicos unidos por el final del ácido poligalactunónico, mientras que las de tipo endo escinde dichos polímeros al azar.

La que actúa durante el periodo de maduración de la fruta es la de tipo endo, aunque ambas se encuentran en la fruta (Hadfield et Bennett, 1998). El sustrato para PG en células de la pared celular es la homogalacturonasa secretada mediante una metil-esterificación previa. (Jarvis, 1984; Carpita y Gibeaut, 1993).

Un aumento de la actividad de PG se asocia a la maduración de la fruta, aunque su cantidad varíe según la especie (Hobson, 1962). Por ejemplo, en la maduración del aguacate, melocotón y tomate hay elevadas cantidades de actividad de PG, aunque se conoce que la actividad de PG en el tomate es bastante elevada en comparación con otras frutas, por ejemplo, 50 veces más que en el melocotón (Huber y O'Donoghue, 1993; Pressey y Avants, 1978).

En el tomate la actividad de PG es indetectable en la pre-maduración (Della Penna et al, 1986) y su actividad aumenta conforme aumenta la maduración (Smith et al, 1988; Biggs y Handa, 1989).

La poligalacturonasa del tomate fue la primera hidrolasa de la pared celular en ser examinada usando métodos transgénicos. El método se basó en formar dos grupos independientemente regulados por la acumulación de m-RNA de PG por expresión de un transgén de PG antisentido impulsado por el promotor 35S del virus mosaico de la coliflor (Sheehy et al, 1988; Smith et al, 1988). Dicho gen antisentido suprimía la acumulación de m-RNA a partir de la cual se traducía la proteína.

La supresión de la acumulación de m-ARN de PG fue del 99% en la descendencia de esas plantas, que retuvo entre un 0,5-1% de los niveles de la actividad de la enzima PG (Smith et al, 1990; Kramer et al, 1992). En general, las propiedades de la fruta no fueron afectadas por la supresión del m-RNA-PG, según lo determinado por la acumulación de licopeno y la producción etileno (Smith et al, 1990).

Durante la maduración de la fruta sin modificar, una elevada despolimerización de moléculas de poliuronido, a partir de ácidos galacturónicos, se llevan a cabo, y esto fue disminuido en frutas con niveles reducidos de actividad PG (Smith et al, 1990). Un análisis de las propiedades físicas de los polímeros en la pared celular por resonancia magnética nuclear de C¹³ encontró que una proporción de poliuronidos mostraron un incremento de su movilidad durante la maduración, y que en frutas con antisentido-PG, es decir, en las modificadas, esta movilidad fue ligeramente reducida (Fenwick et al, 1996).

Se observó que las frutas con PG suprimida fueron ligeramente más firmes que las no transgénicas en todas las etapas de maduración, pero la diferencia fue pequeña y menor debido a la variabilidad del genotipo, condiciones de crecimiento y métodos de recogida de la fruta (Kramer et al, 1992).

Más recientemente, líneas de tomate han sido identificadas en el cual el gen PG ha sido interrumpido e inactivado por la inserción de un elemento transponible Ds, produciendo la eliminación casi completa de la actividad de PG (Cooley et al, 1998).

El examen de otros aspectos de la calidad de la fruta en líneas antisentido PG mostró mejoras significantes que fueron observadas en varios factores de post-cosecha, incluyendo duración, resistencia a la formación de grietas, características de manejo y resistencia a patógenos post-cosecha (Schuch et al, 1991; Kramer et al, 1992; Langley et al, 1994). Esas mejoras de propiedades físicas podrían haber sido en gran parte por reducir la separación de células con PG suprimida en las frutas, resultando una mejora en la integridad de sus tejidos (Langley et al, 1994). Además de

grandes aumentos en la viscosidad del zumo o pasta derivado de esa fruta, que también fueron notados.

Además, en experimentos donde se realizan golpes de calor tanto en frutas control como en las frutas PG-antisentido, no se observan diferencias en la viscosidad (Schuch et al, 1991). Así, la supresión de la actividad de la PG puede ayudar a prevenir la gran despolimerización de poliurónidos que ocurren durante el proceso si el golpe de calor no es completamente efectivo, lo que provocaría la pérdida de viscosidad.

En general, los datos muestran que la actividad de PG es responsable de la despolimerización y solubilización de poliurónidos durante su maduración, aportando una pequeña contribución en el ablandamiento de la fruta. Sin embargo, la integridad de la textura de la fruta almacenada se mejoró por la supresión de PG (Figura 17). El papel de la PG en la maduración de la fruta puede ser principalmente interesante para realizar cambios en la textura y cualidades de la fruta, sobre todo en frutas de fácil deterioro para permitir la dispersión de más semillas (David y Mark, 2001).

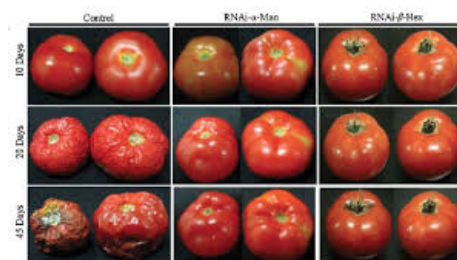


Figura 17. Comparación de tomate con poligalacturonasa modificada frente a tomate natural (*Solanum Lycopersicum L.*) <http://1.bp.blogspot.com/-uQmLCEmrD-4/VFv1LEcdI-I/AAAAAAAAAV0/CL1sRYwsopo/s1600/Flavr%2BSavr.png>

Cabe destacar, que este transgénico se produce en mayor cantidad, como la mayoría, en los Estados Unidos, pero aun así queda lejos de los cultivos como la soja, maíz o colza, debido a, pese a su gran y útil mejora, a sus difíciles sistemas de conservación a la hora de cultivar, pues es muy costoso y necesita condiciones bastante específicas para obtener un tomate competitivo al natural, aunque cada vez son más las hectáreas empleadas y los países interesados en su cultivo. Todo esto aporta numerosas ventajas, tanto económicas como en la salud pública, pues permite la llegada de estos tipos de frutas a lugares donde no llegarían sin haber madurado y/o ablandado, lo cual conlleva a pérdidas en sus propiedades. De esta manera contribuye a la mejora de la nutrición en países donde el consumo de antioxidantes y otros compuestos fundamentales para la salud humana.

3.4.3. ARROZ DORADO (GOLDEN RICE)



Figura 18. Arroz natural (izquierda) y Arroz GR (derecha).

<http://allowgoldenricenow.org/wordpress/wp-content/uploads/2017/02/golden-rice.jpg>

El arroz (*Oryza sativa* L.) (Figura 18) es uno de los tres principales cultivos alimenticios del mundo, fundamental para la supervivencia de más de la mitad de la población mundial, produciéndose anualmente 480 millones de toneladas de arroz elaborado, siendo el 80% de pequeñas explotaciones a nivel familiar para satisfacer sus necesidades. Los países asiáticos producen y consumen el 90% del arroz, destacando China, India, Indonesia, Japón o Vietnam (Ellure et al, 2013).

La idea de conseguir arroz con suficientes cantidades de vitamina A surgen por la deficiencia de ésta en muchos países en vías de desarrollo, ya que su deficiencia produce ceguera en miles de niños al año, afectando incluso a su sistema inmunológico, provocando hematopoyesis o crecimiento esquelético y, en el peor de los casos, provocando su muerte a muchos de ellos (Caulfield et al, 2004).

El endospermo del arroz carece de provitamina A, provocando una gran deficiencia de vitamina A en la población consumidora de arroz, afectando a Asia, África o América Latina (Gillespie et al, 2001). Por tanto, conseguir enriquecer el arroz con carotenoides provitamina A puede hacer frente a este problema (Ye X et al, 2000; Bollineni, 2014). El grupo genético del arroz carece de la variación genética necesaria para sintetizar provitamina A en el endospermo, pero la ingeniería genética ha conseguido abrir las vías para la transferencia de los genes necesarios.

Un estudio del tejido del endospermo en arroz inmaduro indicó la presencia de geranyl geranyl pirofosfato (GGPP), molécula precursora inicial que pasa a β -caroteno, α -caroteno y sus derivados (Burkhardt et al, 1997). Sin embargo, el GGPP no pasa a dichos productos de forma natural en el

arroz. De modo que se demuestra la inactividad transcripcional de los genes que codifican las enzimas que catalizan la síntesis de estos compuestos.

Tras muchos estudios realizados por Ingo Potrikus y Peter Beyer en Suiza y Alemania condujeron a la toma de dos genes procedentes de la especie *Narcissus pseudonarcissus* y *Erwinia uredevora* (Ye et al, 2000), implantándolas en la especie de arroz Cocodrie por el laboratorio Syngenta y obteniéndose hasta 7µg / g de endospermo. Hablamos de la formación del Golden Rice 1 (Paine et al, 2005; Al-BabilietBeyer, 2005).

El enfoque transgénico consistió en conectar los eslabones faltantes en la ruta de biosíntesis de β-caroteno. Tras varios intentos con pocos resultados, se llegó a un elevado nivel de carotenoides en el arroz tras el uso de una enzima del maíz (*Zea mays*) llamada ZmPSY (Fitoeno sintasa), que junto con la desaturasa bacteriana, caroteno-desaturasa (CrtI), de *Erwinia uredevora*, del endospermo del arroz de la variedad Kaybonnet, se consiguió una cantidad de hasta 37 µg / g de arroz, denominándose Golden rice 2 (Paine et al, 2005).

Para comprobar la eficacia del arroz dorado para combatir los problemas de salud nombrados antes se realizó un estudio en una provincia de China (Hunan) en niños escolares sanos entre 6 y 8 años entre los que había diferentes clases sociales, pero sin diferencias importantes en edad, peso o estatura. Todos entraban en el mismo rango (keyou, 1999). Se usarían como fuentes de vitamina A la espinaca, el Golden rice y cápsulas con B-caroteno. Se dividieron en dos grupos de 36, uno marginal de vitamina A y otro normal de vitamina A, que a su vez se dividió en 3 grupos, uno para la espinaca, otro para el arroz y otro para las cápsulas. Todos los procesos y protocolos fueron aprobados por la Junta de Revisión Institucional-Tufts Medical Center de los EE.UU. y por el Ethics Review, Comité de Zhejiang Academia de Ciencias Médicas en China. Los resultados fueron los siguientes (Figura 19).

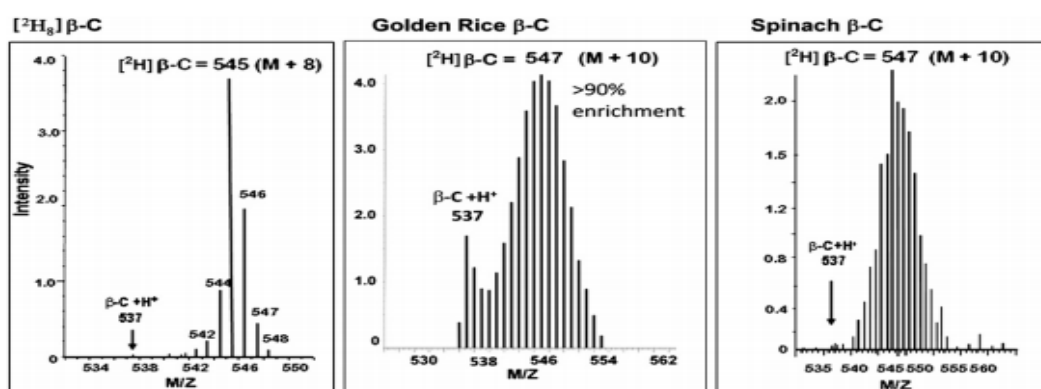


Figura 19. Perfiles de enriquecimiento de b-caroteno en b-caroteno sintetizado químicamente y de los alimentos vegetales Arroz Dorado y espinaca como se analizó mediante la cromatografía líquida-espectrometría de masa a presión atmosférica. B - C, b - caroteno; M, masa molecular (Tang et al, 2012).

Se demostró que el arroz dorado contenía aproximadamente las mismas cantidades de caroteno que las espinacas, consiguiendo un gran resultado, siempre teniendo en cuenta el sexo, edad y altura (Tang et al, 2012).

4. CONCLUSIONES

La modificación genética de diferentes macro y microorganismos es cada vez más una realidad incluida hoy día en nuestra sociedad, y que sigue en un crecimiento exponencial con cada vez más descubrimientos y posibilidades en miles de sectores diferentes de nuestra sociedad.

El campo de la biotecnología que hemos reflejado en esta revisión bibliográfica muestra cómo la modificación agroalimentaria de diferentes cultivos puede numerosos beneficios, tanto económicos, como sociales y relacionados con la salud, entre otros.

El fin de esta revisión trata de mostrar como la biotecnología es aplicable para mejorar la salud de la sociedad a base de la modificación de cultivos, consiguiendo solucionar las necesidades alimenticias de millones de personas, sobre todo en países en vías de desarrollo que no tienen acceso a una nutrición correcta y necesaria para una vida saludable y como sigue aumentando con cada vez más hectáreas de cultivos transgénicos. Aún hoy día sigue habiendo una gran controversia a la hora de aceptar esta clase de alimentos, pues aún se puede notar cierta desconfianza por parte de los consumidores, sobre todo en países desarrollados, por culpa de la mala interpretación de la información. Es uno de los puntos clave para que la biotecnología alcance su meta y consiga satisfacer todas las necesidades humanas, aunque queda mucho por hacer, este problema va disminuyendo con el paso de los años, lo que es una buena noticia para la humanidad, pues conseguirá así, solventar varios de los problemas que siguen sin solucionarse hoy día.

5. BIBLIOGRAFÍA.

- . Aarnes H, Rognes S. Threonine-sensitive aspartate kinase and homoserine dehydrogenase from *Pisum sativum*. *Phytochemistry*. 1974. 13: 2717-2724.
- . Abbadi A, Domergue F, Bauer J, Napier J.A, et al. Biosynthesis of very-long-chain polyunsaturated fatty acids in transgenic oilseeds: Constraints on their accumulation. *Plant Cell*. 2004, 16, 2734–2748.
- . ABE. Agricultural Biotechnology in Europe. 2004. <http://www.abeeurope.info>
- . Adlercreutz H, Manzur W, Bartles P, Elomaa V, Watanabe S, Wahala K, Landstrom M, Lundin E, Bergh A, Damber J, Aman P, Widmark A, Johansson A, Zhang J, and Hallmans G. Phytoestrogens and prostate disease. *J. Nutr*. 2000. 130: 658S-659S.
- . AGBIOS. 2002. Essential biosafety. Agriculture & Biotechnology Strategies. Montreal.
- . Al-Babili S, Beyer P. Golden Rice: Five years on the road, five years to go? *Trends Plant Science*. 2005; 10: 565–573.
- . Allen R.R. Hydrogenation. *J. Am. Oil Chemists' Soc.* 1981. 58, 1661-69.
- . Antonio Leyva y Javier Paz-Ares. Departamento de Genética Molecular de Plantas. Centro Nacional de Biotecnología-CSIC. 2008.
- . Avihai Perl, Orit Shaul and Gad Galili. Regulation of lysine synthesis in transgenic potato plants expressing a bacterial dihydrodipicolinate synthase in their chloroplasts. *Plant Molecular Biology* 1992. 19: 815-823.
- . Barnes S. Soya Isoflavones- Phytoestrogens and What Else? *J Nutr*. 2004; 134: 1225S-1228S.
- . Bevan MW, Flavell RB, Chilton MD. A chimeric antibiotic resistance gene as a selectable marker for plant cell transformation. *Nature* 1983. 304:184–187.
- . Biggs M.S. and Handa A.K. Temporal regulation of polygalacturonase gene expression in fruits of normal, mutant, and heterozygous tomato genotypes. *Plant Physiol*. 1989. 89: 117–125.
- . BNA. Evaluación y pronóstico de cosechas. Bolsa Nacional Agropecuaria. 2005.
- . Bollineni H, Gopala KS, Sundaram RM, Sudhakar D, Prabhu KV, Singh NK et al. Marker assisted biofortification of rice with pro-vitamin A using transgenic Golden Rice lines: progress and prospects. *Indian Journal of Genetics*. 2014; 74(4): 624–630.
- . Bright SWJ, Kueh JHS, Franklin J, Rognes SE, Mifflin B J: Two genes for threonine accumulation in barley seeds. *Nature*. 1982. 299:278-279.
- . Bright SWJ, Mifflin BJ, Rognes SE: Threonine accumulation in seed of a barley mutant with an altered aspartate kinase. *Biochem Genet*. 1982. 20:229-243.
- . Brisson G.J. Lipids in Human Nutrition. 2 Edition. Ed. MTP Press, Lancaster. 1982.
- . Brouns F. Soya isoflavones: a new and promising ingredient for the health foods sector. *J. Agri. Food Chem*. 2002. 35, 187-193.
- . Bryan JK: Synthesis of the aspartate family and branched-chain amino acids. In: Mifflin BJ (ed) *The Biochemistry of Plants*, vol. 5, pp. 403-452. Academic Press, New York 1980.
- . Burkhardt PK, Beyer P, Wunn J, Kloti A, Armstrong GA, Schledz M et al. Transgenic rice (*Oryza sativa*) endosperm expressing daffodil (*Narcissus pseudonarcissus*) phytoene synthase accumulates phytoene, a key intermediate of provitamin A biosynthesis. *Plant Journal*. 1997. 11: 1071–1078.
- . Carlos Arturo Silva Castro (2005) Publicación de Agro-Bio. Maíz Genéticamente Modificado.
- . Carpita, N.C. and Gibeaut, D.M. Structural models of primary cell walls in flowering plants: consistency of molecular structure with the physical properties of the walls during growth. *Plant J*. 1993. 3: 1–30.
- . Cassidy A., Bingham S. and Setchell K.D. Biological effects of a diet of soy protein rich in isoflavones on the menstrual cycle of premenopausal women. *Am. J. Clin. Nutr*. 1999. 60: 333-340.
- . Caulfield LE, Richard SA and Black RE. Undernutrition as an underlying cause of malaria morbidity and mortality in children less than five years old. *Amer. J Trop Med Hyg* 71 (Suppl 2): 2004. 55–63.
- . Cheng B, Wu G, Vrinten P, Falk K et al. Toward the production of high levels of eicosapentaenoic acid in transgenic plants: The effects of different host species, genes and promoters. *Transgenic Res*. 2010, 19, 221–229.
- . Chilton M. D. et al. Stable incorporation of plasmid DNA into higher plant cells: the molecular basis of crown gall tumorigenesis. *En: Cell*. Vol. 11, No. 2; p. 263-271. 1977.
- . Cooley M.B. and Yoder J.I. Insertional inactivation of the tomato polygalacturonase gene. *Plant Mol. Biol*. 1998. 38: 521–530.
- . Coward L, Barnes N, Setchell K, Barnes S. Genistein, Diadzein, and their B-glycoside conjugates: antitumor isoflavones in soybean foods from American and Asian diets. *J. Agri. Food Chem*. 1993. 41, 1961-1967.
- . Davies DD, Mifflin BJ: Regulatory isoenzymes of aspartate kinase and the control of lysine and threonine biosynthesis in carrot cell suspension culture. *Plant Physiol*. 1978. 62:536-541.
- . Davies DD: Factors affecting protein turnover in plants. In: Hewitt EJ, Cutting CV (eds) *Nitrogen Assimilation of Plants*, pp. 369-396. Academic Press, New York. 1979.
- . David A. Brummell and Mark H. Harpster. Cell wall metabolism in fruit softening and quality and its manipulation in transgenic plants. Volume 47, 311–339. 2001.
- . Della Penna D, Alexander D.C, and Bennett A.B. Molecular cloning of tomato fruit polygalacturonase: analysis of polygalacturonase mRNA levels during ripening. *Proc Natl. Acad. Sci. USA*. 1983. 83: 6420–6424.
- . Ellur RK, Singh AK, Gupta HS. Enhancing Rice Productivity in India: Aspects and Prospects In: Shetty PK, Ayyappan S, Swaminathan MS (eds) *Climate change and sustainable food security*. National Institute of Advanced Studies, IISC, Bangalore and

- Indian Council of Agricultural Research, New Delhi, 2013. pp. 99–132.
- . Fenwick K.M, Jarvis M.C, Apperley D.C, Seymour, G.B and Bird C.R. Polymer mobility in cell walls of transgenic tomatoes with reduced polygalacturonase activity. *Phytochemistry*. 1996. 42: 301–307.
- . Fraley RT, Rogers SG, Horsch RB, Sanders PR, Flick JS, Adams SP, Bittner ML, Brand LA, Fink CL. Expression of bacterial genes in plant cells. *Proc Natl. Acad Sci USA* 80:4803–4807.
- . Garfinkel D. J. et al. Genetic analysis of crown gall: fine structure map of the TDNA by site-directed mutagenesis. *En: Cell*. Vol. 27; p. 143-153. 1981.
- . Gillespie S, Haddad L. Attacking the double burden of malnutrition in Asia and the Pacific. *ADB Nutrition and Development Series*; No. 4 (2001).
- . Gonsalves D, Ferreira S, Manshardt R, Fitch M, Slightom J. Transgenic virus resistant papaya: new hope for controlling papaya ringspot virus in Hawaii. *APS Feature*, American Phytopathological Society. 1998. doi:10.1094/PHP-2000-0621-01-RV.
- . Grün I, Adhikari K, Li C, Lin B, Zhang J and Fernando, L. Changes in the profile of Genistein, Diadzein, and their conjugates during thermal processing of Tofu. *J. Agric. FoodChem*. 2001. 49: 2839-2843.
- . Guangwen Tang, Yuming Hu, Shi-an Yin, Yin Wang, Gerard E Dallal, Michael A Grusak, and Robert M Russell. b-Carotene in Golden Rice is as good as b-carotene in oil at providing vitamin A to children1–4. 2012.
- . Gupta, S. C. Marco regulatorio para productos de la biotecnología Agrícola en estados Unidos. In: Gil H., L 2003.
- . Hasler, Clare M. Phytoestrogens and Breast Cancer. *Proc. Amer. Assoc. Cancer Res*. 39. 1998.
- . Hadfield K.A, Rose J.K.C, Yaver D.S, Berka R.M and Bennett A.B. Polygalacturonase gene expression in ripe melon fruit supports a role for polygalacturonase in ripening-associated pectin disassembly. *Plant Physiol*. 1998. 117: 363–373.
- . Halford N. Genetically Modified Crops. Imperial Collage Press. 2003
- . Harvey Richard. A and Ferrier Denise. R. *Bioquímica 5ª. Ed.* Harvey Editorial WoltersKluwer. 2011.
- . Henriques J, Dick J. R, Tocher D. R, Bell J. Nutritional quality of salmon products available from major retailers in the UK: Content and composition of n-3 longchain PUFA. *Br. J. Nutr*. 2014, 112, 964–975.
- . Herrera-Estrella L, Depicker A, van Montagu M, Schell J. Expression of chimaeric genes transferred into plant cells using aTi-plasmid-derived vector. *Nature*. 1983. 303:209–213.
- . Hixson S.M, Fish nutrition and current issues in aquaculture: The balance inproviding safe and nutrititious seafood, in an environmentally sustain able manner. *J.Aquac. Res. Devel*. 2014, 5,1 –10.
- . Hobson G.E. Determination of polygalacturonase in fruits. *Nature*. 1962. 195: 804–805.
- . <http://allowgoldenricenow.org/wordpress/wp-content/uploads/2017/02/golden-rice.jpg>
- . <http://apuntesbiotecnologiageneral.blogspot.com.es/2015/05/ingenieria-genetica-transformacion-de.html>
- . <http://biotrendies.com/wp-content/uploads/2015/06/maiz.jpg>
- . <https://carlosrupertofermin.files.wordpress.com/2014/08/como-se-fabrican-los-ogm.gif>
- . <http://slideplayer.es/slide/119783/>
- . <https://www.elsiglodedurango.com.mx/m/i/2015/03/422995.jpeg>
- . <http://1.bp.blogspot.com/-uQmLCEmrD-4/VFv1LEcdI-/AAAAAAAAAV0/CL1sRYwsopo/s1600/Flavr%2BSavr.png>
- . <http://4.bp.blogspot.com>
- . Huber D.J and O'Donoghue E.M. Polyuronides in avocado (*Persea Americana*) and tomato (*Lycopersiconesculentum*) fruits exhibit markedly different patterns of molecular weight downshifts during ripening. *Plant Physiol*. 1993. 102: 473–480.
- . James C. Preview. Global status of commercialized biotech/GM: ISAAA Briefs Nº 32. ISAAA: Ithaca, NY. 2004.
- . Jarvis M.C. Structure and properties of pectin gels in plant cell walls. *Plant Cell Envir*. 1984. 7: 153–164.
- . Jorge E. Mayer, Peter Beyer, Ingo Potrykus. Campus Technologies Freiburg and University of Freiburg, Germany; Professor emeritus, ETH Zurich, Switzerland. Teh Golden Rice Project. 2013.
- . Keyou G, ed. The dietary and nutritional status of chinese population— children adolescents. National Nutrition Survey. Vol 2. Institute of Nutrition and Food Hygiene, Chinese Academy of Preventive Medicine. Beijing, China: People's Medical Publishing House, 1999.
- . Kramer M, Sanders R, Bolkan H, Waters C, Sheehy R.E. and Hiatt W.R. Postharvest evaluation of transgenic tomatoes with reduced levels of polygalacturonase: processing, firmness and disease resistance. *Postharvest Biol. Technol*. 1992. 1: 241–255.
- . Kuiper H. Assessment of food safety issues related to genetically modified foods. *Plant Journal*. 2001. 27(6), 503-528.
- . Lamartiniere C, Cotroneo M, Fritz W, Wang J, Mentor-Marcel R. and Elgavish A. Genistein chemoprevention Timing and mechanisms of action in Murine Mammary and Prostate. *J. Nutr*. 1998. 132: 552S-558S.
- . Langley K.R, Martin A, Stenning R, Murray A.J, Hobson G.E. Schuch W.W. and Bird C.R. Mechanical and optical assessment of the ripening of tomato fruit with reduced polygalacturonase activity. *J. Sci. FoodAgric*. 1994. 66: 547–554.
- . Ludueña, Mastandrea B, Chichizola C, Franconi C. Isoflavonas en soja, contenido de daidzeína y genisteína y su importancia biológica *Bioquímica y Patología Clínica*, Vol. 71, Núm. 1, pp. 54-66. 2007.
- . Mackenzie Donald. Who's afraid of GM feed. *Feed Mix*. Vol 10, Num 3. 2002.
- . Manzur W, and Adlercreutz H. Natural and anthropogenic environmental oestrogens: the scientific basis for risk assessment. *Naturally occurring estrogens in food*. Pure & Appl. Chem., Vol 70, Nº 9, 1759-1776. 1998.
- . Marra MC, Piggott NE, Goodwin BK. The anticipated

- value of SmartStax™ for US corn growers Ag. BioForum. 2010. 13:1–12.
- . Mateo Box J. M. Biotecnología, Agricultura y Alimentación. Edición Mundi-Prensa. Madrid. 1993.
- . Matthews BF, Widholm JM: Enzyme expression in soybean cotyledon, callus and cell suspension culture. Can J Bot. 1979. 57:299-304.
- . Matthews BF, Widholm JM: Regulation of lysine and threonine synthesis in carrot cell suspension culture. Planta. 1978. 141:315-321.
- . McCartney A. W, Dyer J. M, Dhanoa P.K, Kim P.K et al. Membrane-bound fatty acid desaturases are inserted co-translationally into the ER and contain different ER retrieval motifs at their carboxy termini. Plant J. 2004, 37, 156–173.
- . Messina, Mark J. Legumes and soybeans: overview of their nutritional profiles and health effects. Am. J. of Clin. Nutrition, Vol. 70, No 3, 439S-450S. 1999.
- . Metz M. Bacillus thuringiensis. A corner stone of Modern Agriculture. Food Products Press. 2003.
- . Metz J.G., Roessler P, Facciotti D, Levering C et al. Production of polyunsaturated fatty acids by polyketide synthases in both prokaryotes and eukaryotes. Science. 2001, 293, 290–293.
- . Ministerio de Agricultura y Desarrollo Rural. Anuario estadístico del sector agropecuario y pesquero 2001. Bogotá. 209 p.
- . Ministerio de Agricultura y Pesca, Alimentación y Medio Ambiente. 2017.
- . Ministerio de Sanidad y Servicios Sociales e Igualdad.
- . Moeller L, Wang K. Engineering with precision: tools for the new generation of transgenic crops. Bioscience. 2008. 58:391–401.
- . Monsanto Agricultura España. Seguridad del maíz RoundupReady® GA21 genéticamente tolerante a glifosato. Cuaderno Técnico Nº 3. Madrid. 35 p. 2002.
- . Murai N, Kemp JD, Sutton DW, Murray MG, Slightom JL, Merlo DJ, Reichert NA, Sengupta-Gopalan C, Stock CA, Barker RF, Kemp JD, Hall TC. Phaseolin gene from bean is expressed after transfer to sunflower via tumor-inducing plasmid vectors. Science. 1983. 222:476–482.
- . Murkies A, Wilcox, G. and Davis S. Phytoestrogens. J. of Clin. Endocrinology & Metabolism Vol. 83, No. 2, 297-303. 1998.
- . Nakamura Y, Kaihara A, Yoshii, K, Tsumura Y, Ishimitsu, S. and Tonogai Y. Content and Composition of isoflavonoids in Mature or Immature Beans and Bean Sprouts Consumed in Japan. J. HealthScience. 2001. 47 (4) 394-406.
- . Navarro Marzal, A and Serrano Salom, R. Aislamiento e identificación de genes de saccharomyceterevisiae implicados en la tolerancia al frío. 2009.
- . Nichols B.W. Processed oil and fat products. FoodChem. 1989. 33, 27-31.
- . Napier J. A. The production of unusual fatty acids in transgenic plants. Annu. Rev. Plant Biol. 2007, 58, 295–319.
- . Paine JA, Shipton CA, Sunandha C, Howells RM, Kennedy JM, Vernon G, et al. Improving the nutritional value of Golden Rice through increased pro-vitamin A content. Nat Biotechnol. 2005. 23, 482–487.
- . Petrie J.R, Shrestha P, Zhou X.R, Mansour M.P et al. Metabolic engineering plant seeds with fish oil-like levels of DHA. PLoS ONE 2012, 7, 49165.
- . Petrie JR, Singh SP. Expanding the docosahexaenoic acid food web for sustainable production: Engineering lower plant pathways into higher plants. AoB Plants 2011, plr 011.
- . Poehlman J.H, Sleper D.A. Mejoramiento genético de las cosechas. Editorial Limusa S.A. de C.V. 2003.
- . Pressey R. and Avants J.K. Difference in polygalacturonase composition of clingstone and freestone peaches. J. Food Sci. 1978. 43: 1415–1423.
- . Qi B, Fraser T, Mugford S, Dobson G et al. Production of very long chain polyunsaturated v-3 and v6 fatty acids in plants. Nat. Biotech. 2004, 22, 739–745.
- . Rickard and Thompson L. Phytoestrogens and Lignans: Effects on Reproduction and Chronic Disease. S. Antinutrients and Phytochemicals in Food. Fereidoon Shahidi EDITOR. Memorial University of Newfoundland. American Chemical Society, Washington DC. 1997.
- . Robinson C. Alimentos y tecnología de modificación genética. Internacional Life Sciences Institute (ILSI) Europe, Bruselas. 45 p. 2001.
- . Rognes SE, Bright SWJ, Mifflin BJ: Feedback-insensitive aspartate kinase isoenzymes in barley mutants resistant to lysine plus threonine. Planta 1983. 157:32-38.
- . Ruiz-Lopez N, Haslam RP, Usher S, Napier JA, Sayanova O. An alternative pathway for the effective production of the omega -3 long-chain polyunsaturates EPA and ETA in transgenic oil seeds. Plant Biotechnol. 2015, Jan 30 DOI: 10.1111/pbi.12328.
- . Sanako K, Komamine A: Change in the proportion of two aspartokinases in carrot root tissue in response to in vitro culture. Plant Physiol. 1978. 61:115-118
- . Saravanan P, Davidson N. C, Schmidt E.B, Calder P.C. Cardiovascular effects of marine omega-3 fatty acids. Lancet. 2010. 376, 540–550.
- . Schuch W, Kanczler J, Robertson D, Hobson G, Tucker G, Grierson D, Bright S. and Bird C. Fruit quality characteristics of transgenic tomato fruit with altered polygalacturonase activity. HortScience. 1991. 26: 1517–1520.
- . Shaul O, Galili G: Increased lysine synthesis in transgenic tobacco plants expressing a bacterial dihydrodipicolinate synthase in their chloroplasts. Plant J. 1991. 2:203-209.
- . Sheehy R.E, Kramer M and Hiatt W.R. 1988. Reduction of polygalacturonase activity in tomato fruit by antisense RNA. Proc. Natl. Acad. Sci. USA 85: 8805–8809.
- . Smith C.J.S, Watson C.F, Morris P.C, Bird C.R, Seymour G.B, Gray J.E et al. Inheritance and effect on ripening of antisense polygalacturonase genes in transgenic tomatoes. Plant Mol. Biol. 1990. 14: 369–379.
- . Smith C.J.S, Watson C.F, Ray J, Bird C.R, Morris P.C, Schuch W and Grierson D. Antisense RNA inhibition of polygalacturonase gene expression in transgenic tomatoes. Nature. 1988. 334: 724–726.
- . Stechell K. Absorption and Metabolism of Soy Isoflavones from food to Dietary Supplements and Adults to Infants. J. of Nutrition. 2000. 130: 654S-655S.

- . Stechell K and Cassidy A. Dietary Isoflavones: Biological Effects and Relevance to Human Health. *J. of Nutrition* 1999; 129: 758-767.
- . Stechell K. Phytoestrogens: The biochemistry, physiology, and implications for human health of soy Isoflavones. *Am. J. Clin. Nutr.* 1998. 68: 1333S-1346S.
- . Stechell, K. Soy Isoflavones. Benefits and risk from nature's Selective Estrogen Receptor Modulators (SERMs). *J. Am. College of Nutr.* 2001. 20: 354S-362S.
- . Tacon A.G, Metian M. Global over view on the use of fish meal and fish oil in industrially compounded aquafeeds trends and future prospects. *Aquaculture* 2008, 285, 146– 158.
- . Tzfira T, Vaidya M and Citovsky V. Increasing plant susceptibility to *Agrobacterium* infection by over expression of the Arabidopsis nuclear protein VIP1. En: *Proceedings of the Natural Academy of Sciences USA*. Vol. 99, No.16. 2002; p. 10435-10440.
- . Uauy R, Mecanismos de acción de los ácidos grasos w3: implicaciones para su rol en la enfermedad crónica relacionada con la dieta preventiva. XIII Congreso Argentino de Nutrición, diciembre de 2001.
- . Varella M, Fontes E, Rocha F.G. Biossegurança & Biodiversidade; contexto científico regulamentar. *Del Rey. Belo Horizonte.* 1999. 304 p.
- . Wangen K.E, Duncan A, Xu X and Kurzer M. Soya isoflavones improve plasma lipids in normocholesterolemic and mildly hypercholesterolemic post-menopausal women. *Am. J. Clin. Nutr.* 2001. 73: 225-231.
- . Wu G, Truksa M, Datla N, Vrinten P et al. Stepwise engineering to produce high yields of very long-chain polyunsaturated fatty acids in plants. *Nat. Biotechnol.* 2005, 23, 1013–1017.
- . Ye X, Al-Babili S, Andreas K, Zhang J, Lucca P, Beyer P, et al. Engineering the provitamin A (beta-carotene) biosynthetic pathway into (carotenoid-free) rice endosperm. *Science.* 2000; 287: 303–305.
- . Zambryski P et al. Ti-plasmid vector for the introduction of DNA into plant cells without alteration of their normal regeneration capacity. En: *EMBO Journal*. Vol. 2. 1983; p. 2143-2150.
- . Zhu Y et al. Identification of Arabidopsis rat mutants. En: *Plant Physiology*. Vol.132, No. 2-2003; p. 494-505.